Aus der Abteilung für Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

DNA-Synthese und Mitosen im postnatalen Herzmuskel von Göttinger Miniaturschweinen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Langes

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0106

Aus der Abteilung für Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

DNA-Synthese und Mitosen im postnatalen Herzmuskel von Göttinger Miniaturschweinen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Langes

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. P. Pfitze

Korreferent
gez.: Prof. Dr. H. Kuhn

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	2
2.1.	Material	2
2.2.	Methoden	2
2.2.1.	Versuchsdurchführung	2
2.2.2.	Experimentelle Erzeugung einer Linksherzhypertrophie	8
2.2.3.	Lichtmikroskopie	8
2.2.4.	Autoradiographie	10
2.2.5.	Elektronenmikroskopie	11
2.2.6.	Cytophotometrie	11
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Die normale postnatale Entwicklung des Herzmuskels	12
3.1.1.	Mitosen	12
3.1.2.	Einbau von (METHYL - H_3) THYMIDINE	19
3.1.3.	Quotient aus Markierungsindex und Mitoseindex	25
3.1.4.	(METHYL - H_3) THYMIDINE - Einbau in Ventrikeln und Septum in den ersten 4 Wochen nach der Geburt	25
3.1.5.	(METHYL - H_3) THYMIDINE - Einbau in Ventrikeln und Septum von zwei Monate alten Tieren	28
3.1.6.	Unterschiede im Einbau von (METHYL - H_3) THYMIDINE im Bereich der Herzbasis im Gegensatz zur Herzspitze	28
3.1.7.	Mitosen in Ventrikeln und Septum in den ersten 4 Wochen nach der Geburt	28
3.1.8.	Differenzen zwischen den einzelnen Versuchen	31
3.1.9.	Die Phasen der Mitose in den ersten 4 Wochen nach der Geburt	35

Seite

3.1.10.	Die Phasen der Mitose in Ventrikeln und Septum in den ersten 4 Wochen nach der Geburt	35
3.1.11.	Mitosen in den Normalherzen zwei bis acht Monate alter Tiere	40
3.1.12.	Entstehung der Kernreihen	40
3.1.13.	Elektronenmikroskopie	40
3.1.14.	Cytophotometrie	60
3.2.	DNA - Synthese und Mitosen nach experimentell erzeugter Linksherzhypertrophie	64
3.2.1.	Mitosen	64
3.2.2.	(METHYL - H_3) THYMIDINE - Einbau in Ventrikeln und Septum	64
3.2.3.	Elektronenmikroskopie	68
4.	Diskussion	69
5.	Zusammenfassung	76
6.	Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung

Das Herz des Erwachsenen zählt neben der Leber (SANDRITTER and SCOMAZZONI, 1964) zu den obligat polyploiden Organen. Trotz der Kenntnisse über das Auftreten der Polyploidie während der ersten Wachstumsjahre des Menschen (ADLER und HUECK, 1971; PFITZER, 1971) blieb eine Reihe von Fragen kontrovers.
Seit langem ist bekannt, daß im Myokard des Schweines (SOLGER, 1891a, 1891b, 1900; GRÄBNER and PFITZER, 1974) polyploide Zellen vorkommen, die im Gegensatz zu den meisten Säugern und Primaten (PFITZER and SCHULTE, 1972) durch die Bildung von diploiden Kernreihen charakterisiert sind.
Wegen der leichteren Beschaffung und Haltung haben wir das Schwein als Modelltier für unsere Experimente ausgewählt. Das Hauptziel dieser Untersuchungen war der Nachweis der für die Polyploidie notwendigen DNA-Synthese im postnatalen Herzmuskel mittels autoradiographischer Methoden und der Nachweis eventueller Mitosen als Mechanismus für die Bildung von Kernreihen (PFITZER, 1971a, 1971b) mit Hilfe der Licht- und Elektronenmikroskopie.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Die für die Untersuchungen verwandten Tiere gehören zur Rasse der Göttinger Miniaturschweine. Es wurden fünf Versuche durchgeführt. Drei dienten der Klärung der postnatalen Normalentwicklung (Abb. 1), zwei der Entwicklung einer Linksherzhypertrophie (Abb. 2).
Alle Versuche wurden mit mehreren Tieren aus jeweils demselben Wurf durchgeführt, abgesehen von den vier bis acht Monate alten Tieren des dritten Versuchs. Ein gemeinsames Muttertier besaßen zum einen die Schweine des ersten und fünften Versuchs und zum andern die des zweiten und die bis einschließlich zwei Monate alten Tiere des dritten Versuchs.
Zu den Versuchsterminen waren die Tiere zwischen 9 Tagen und 9 Monaten alt. Die Werte für die Körper - und Herzgewichte geben Abb. 1 und Abb. 2, sowie Abb. 3 und Abb. 4 wieder.
Im ersten Versuch wurde aus Gründen der leichteren Katheterisierung jeweils das schwerste Tier verwandt.
In den anderen Versuchen hingegen wurde eine zufällige Auswahl getroffen.

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsdurchführung

Der operative Teil der Versuche wurde von Herrn Prof. Dr. G. Arnold, Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie, geleitet.
Um eine eventuell stattfindende DNA - Synthese nachzuweisen, wurde dem Myokard (METHYL - H_3) THYMIDINE (AMERSHAN BUCHLER) angeboten. Zur raschen Erreichung einer ausreichenden Konzentration wurde die Substanz

	1. VERSUCH			2. VERSUCH			3. VERSUCH		
Alter d. Tiere in Tagen	Anzahl der Tiere	KG (g)	HG (g)	Anzahl der Tiere	KG (g)	HG (g)	Anzahl der Tiere	KG (g)	HG (g)
9				1	1850				
10	1	1570	15						
11							2	1300 1650	12 17
15	1	2020	18,60	2	2700 2430				
20	1	2400	20				1	2650	20
21				1	2850				
24	1	2440	29,50						
25							2	3370 3240	20 21
26				1	4280				
29							1	4650	23,50
30	1	1580	16,50	2	3300 4980				
Alter d. Tiere in Monaten									
2							2	7000 9000	32 46
4							1	9000	38
6							1	13200	71
8							1	31000	119
	5			7			11		

Abb. 1 : Anzahl, Alter, Körpergewicht (KG) und Herzgewicht (HG) der ersten drei Versuche an 23 Normalherzen.
Die Herzen des zweiten Versuchs wurden wegen der besonderen Beachtung der Elektronenmikroskopie und der damit verbundenen möglichst schnellen Fixierung postoperativ nicht gewogen.

	4. Versuch			5. Versuch		
	Dauer der Linksherzbelastung (Tage)	KG (kg)	HG (g)	Dauer der Linksherzbelastung (Tage)	KG (kg)	HG (g)
Alter der Tiere zum Zeitpunkt des Aortenbandings						
5 Monate	5	21	119			
6 Monate	10	24	181			
7 Monate	20	31	164	50	27	167
9 Monate				100	32	194

Abb. 2 : Alter der Tiere zum Zeitpunkt des Aortenbandings, Dauer der Linksherzbelastung, sowie Körpergewicht (KG) und Herzgewicht (HG) der Versuchstiere am Ende der Hypertrophieversuche.

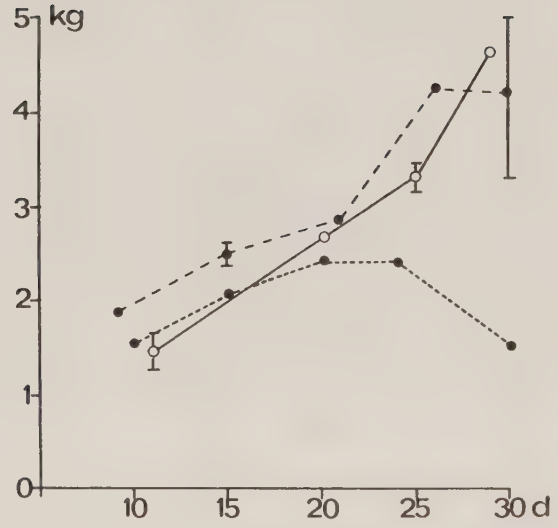


Abb. 3 : Körpergewicht der Versuchstiere an den Versuchstagen. Die Werte gleichaltriger Tiere sind arithmetisch gemittelt.

●---● : 1. Versuch
●--● : 2. Versuch
○—○ : 3. Versuch

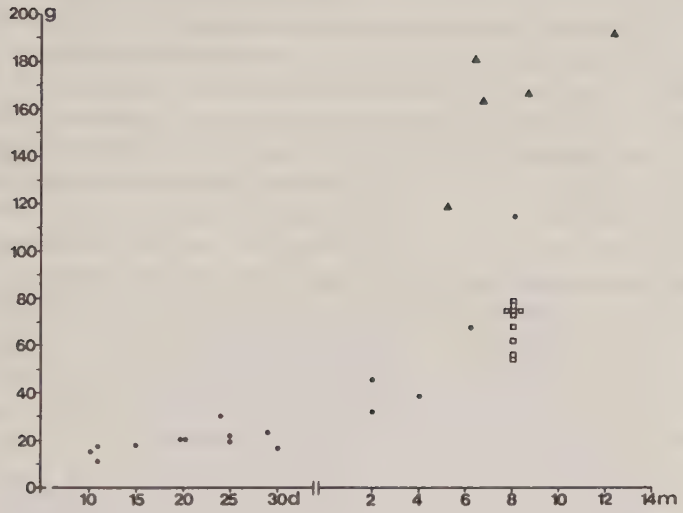


Abb. 4 : Die Herzgewichte von Normalherzen (●)
und hypertrophierten Herzen (▲) in
Abhängigkeit vom Alter (d = Tage,
m = Monate).

□ : Frühere Untersuchungen (PFITZER, 1971 b)

intraaortal vor die Ostien der Coronararterien appliziert. Hierzu wurden die Tiere narkotisiert, indem initial 15 mg/kg Körpergewicht KETANEST R (PARKE - DAVIS) und 1 mg/kg Körpergewicht STRESNIL R intramuskulär 15 Minuten vor Operationsbeginn appliziert wurde. Anschließend erhielten die Tiere eine Inhalationsnarkose mit bis zu 3 % HALOTHAN - O_2 - Gemisch. Nach Freilegen der Arteria carotis communis wurde die Lage des Katheters mittels einer Injektion von ANGIOGRAFIN R (SCHERING) kontrolliert. Anschließend erfolgte die Injektion von 2 ml/kg Körpergewicht (METHYL - H_3) THYMIDINE vor die Ostien der Kranzarterien. Die spezifische Aktivität des H_3 - Thymidins betrug 5,0 Ci/mmol, bei einer radioaktiven Konzentration von 1,0 mCi/ml. Die Einwirkungszeit der Substanz erstreckte sich in der Regel über 60 Minuten, außer bei drei Tieren des zweiten Versuchs: Infolge eines Operationszwischenfalles erhielt ein 9 Tage altes Tier keine Markierung, ein weiteres, 26 Tage altes Tier, wies eine Einwirkungszeit von nur 5 Minuten auf. Trotz dieser kurzen Einbauzeit wies das Myokard überall eine ausreichend hohe Markierung auf. Bei einem der 30 - tägigen Ferkel wurde aus methodischen Gründen die Einwirkungszeit auf 120 Minuten verlängert, wobei die Narkose während der gesamten Zeit andauerte.

Um postmortale Veränderungen, wie sie beim Menschen während der Zeit bis zur Autopsie eintreten können, zu imitieren, wurden von den Herzen der ersten beiden Versuche zwei ca. 5 mm dicke Querschnitte an der Grenze des oberen zum mittleren Drittel zwischen Herzbasis und Herzspitze entnommen, die anschließend 1 und 2 Stunden in HANKS'scher Lösung lagen, wie sie für Zellkulturen Verwendung findet. Die Fixierung des restlichen, körperwarmen Herzens erfolgte sofort in 4 % Formalin für mindestens 4 Tage. Die anschließenden lichtmikroskopischen und autoradiographischen Untersuchungen wurden an histologischen Präparaten vorgenommen, die von der Querschnitt-

fläche gewonnen wurden.
Die 1 und 2 Stunden in HANKS'scher Lösung aufbewahrten Gewebsproben wurden nach Ablauf der Zeit in derselben Weise immersionsfixiert wie das unmittelbar fixierte, noch körperwarme Gewebe.
Um eventuelle topographisch bedingte Unterschiede der DNA - Synthese herauszufinden, wurden zusätzlich an den 4, 6 und 8 Monate alten Normalherzen im unteren apexnahen Drittel ca. 5 mm dicke Querschnitte entnommen und wie die anderen zur Autoradiographie und Lichtmikroskopie bestimmten Präparate behandelt.

2.2.2. Experimentelle Erzeugung einer Linksherzhypertrophie

Der thoraxchirurgische Teil der Versuche zur Erzeugung einer Linksherzhypertrohie wurde von Herrn Prof. Dr. H. D. Schulte, Chirurgische Klinik B, geleitet.
Hierbei wurden zur Feststellung der etwaigen Induktion erhöhter DNA - Synthese und mitotischer Zellteilung während der Hypertrophie 5 Tiere einer unterschiedlich langen Linksherzbelastung durch Aortenbanding ausgesetzt (PFITZER and SCHULTE, 1972). Dazu wurde in Intubationsnarkose mit Lachgas nach vorheriger Atropin- und Ketanestprämedikation eine longitudinale, mediane Sternotomie und Perikardiotomie durchgeführt, die Aorta ascendens angeschlungen und unter simultaner Druckkontrolle in der Aorta und dem linken Ventrikel gedrosselt.
Nach unterschiedlicher Dauer der Druckbelastung des linken Ventrikels erfolgte die radioaktive Markierung der in DNA - Synthese befindlichen Herzmuskelzellen wie bei den Normalherzen.

2.2.3. Lichtmikroskopie

Von allen in üblicher Weise in Paraffin eingebetteten Prä-

paraten wurden von beiden Ventrikeln und dem Septum 4 µ dicke Schnitte angefertigt und mit HÄMATOXYLIN - EOSIN oder nach FEULGEN - REAKTION gefärbt. Von den Herzen der zweiten, dritten und vierten Versuchsreihe wurden zusätzlich von der Schnittfläche des linken Ventrikels Abstriche hergestellt. Die Fixierung der Abstriche erfolgte 20 - 30 Minuten in 96 % Alkohol, mit anschließender Lufttrocknung und Färbung nach FEULGEN - REAKTION.

Alle lichtmikroskopischen Auswertungen erfolgten an längsgeschnittenen Herzmuskelfasern bei 400 - facher Vergrößerung unter Zuhilfenahme einer Okularstrichplatte, wie sie bei der Retikulocytenzählung Anwendung findet. Hierzu wurden die längsgetroffenen Areale des Myokards mäanderförmig durchgemustert und die innerhalb des großen Quadrates der Strichplatte liegenden Zellkerne beurteilt. Dabei zählten die Kerne mit zum ausgewerteten Areal, die auf der oberen, waagerechten und der linken, senkrechten Linie des Okularquadrates lagen.

Zur Ermittlung des Mitoseindexes der FEULGEN - Schnitte gelangten jeweils 2000 Herzmuskelzellkerne des linken und rechten Ventrikels, sowie des Septums zur Auszählung. Allen Mitoseindices liegen somit 108 000 beurteilte Zellen zugrunde. Bei Betrachtung der Werte des Gesamtherzens wurden die einzelnen Abschnitte des Ventrikelsystems zusammengerechnet, ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Myokarddicken.

Der Index der synchron mitotischen Zellkerne einer Zelle wurde wegen der besser erkennbaren Zellgrenzen an den HE - Präparaten unter Zugrundelegung von je 100 in Mitose befindlichen Zellkernen eines Herzens ermittelt. Nach diesen Kriterien wurden insgesamt 1 200 Mitosen beurteilt. Die mit HANKS'scher Lösung vorbehandelten Zellen konnten wegen des fließenden

Übergangs zu nicht eindeutig beurteilbaren Kernfigurationen nicht quantifiziert werden.
In den meisten graphischen Darstellungen wurde auf eine isolierte Darstellung der einzelnen Versuchsreihen aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Wenn nicht ausdrücklich anders erwähnt, sind die Meßwerte unmittelbar hintereinanderliegender Versuchstage in dem jeweiligen Kurvenverlauf als arithmetische Mittelwerte dargestellt.

2.2.4. Autoradiographie

Zur Autoradiographie gelangten alle mit H_3-Thymidin markierten und sofort fixierten Herzen. Sie wurde durchgeführt mit STRIPPINGFILMPLATTEN AR 10 von KODAK. Exponiert wurden die Autoradiogramme 8 Tage lang bei $4^{o}C$ in trockener Luft. Die Entwicklung der Autoradiogramme erfolgte mit KODAK D 19 DEVELOPER POWDER. Gefärbt wurden die Autoradiogramme 10 bis 13 Minuten lang in HÄMALAUN. Trotz des vernachlässigbaren geringen Backgrounds wurden zur Ermittlung der Markierungsindices erst Herzmuskelzellkerne mit mehr als 4 Silberkörnern als markiert angesehen (KREIDLER, 1978). Die Ermittlung des Markierungsindexes erfolgte an 2 000 Herzmuskelzellkernen des linken und rechten Ventrikels sowie des Septums an Herzen bis zu 30 Tage alter Tiere. Um wegen der zu erwartenden niedrigen DNA-Synthesewerte in den Herzen der älteren Tiere genauere Meßergebnisse zu erhalten, wurden von 2 Monate alten Tieren an die Markierungsindices jeweils an 4 000 Zellen der drei Ventrikelanteile ermittelt. Allen Markierungsindices liegen somit insgesamt 264 000 markierte Myokardzellen zugrunde.

2.2.5. Elektronenmikroskopie

Den Herzen der zweiten, dritten, vierten und fünften Versuchsreihe wurden sofort post mortem ca. 1 mm^3 große Gewebswürfel von der Schnittfläche des linken Ventrikels entnommen. Die Fixierung dieser Myokardstücke erfolgte 10 Stunden in 2,5 % GLUTARALDEHYD. Eingebettet wurde anschließend in EPON. Die Auswertung mit dem SIEMENS ELMISKOP 101 konzentrierte sich auf die Morphologie der Zellkerne in Mitose und deren mikrotubulären Spindelapparat. Hierzu wurden sowohl längs-, als auch quergeschnittene Herzmuskelfasern ausgewertet.

2.2.6. Cytophotometrie

Der DNA-Gehalt einzelner Zellkerne wurde mit dem SCANNING MIKROSKOP-PHOTOMETER von CARL ZEISS / OBERKOCHEN in Verbindung mit dem COMPUTER PDP 12 an feulgengefärbten Ausstrichen gemessen. Die Totalextinktion wurde bei einer Wellenlänge von 57o nm, einer Schrittgröße und einem Durchmesser des Meßfeldes von je 1/2 µ gemessen. Als Computerprogramm diente APAMOS 2.
Ausgewertet wurden hierfür ca. 100 Herzmuskelzellkerne des 9 Tage und der beiden 30 Tage alten Tiere des zweiten Versuchs. Die erhaltenen Messungen wurden verglichen mit älteren Messungen an 500 Herzmuskelzellkernen von zehn 8 Monate alten Göttinger Miniaturschweinen (PFITZER, 1971 b).

3. Ergebnisse

3.1. Die normale postnatale Entwicklung des Herzmuskels

3.1.1. Mitosen

In allen zwischen dem 10. und 30. Tag nach der Geburt untersuchten Herzen fanden sich DNA-Synthesen. Entgegen der Erwartung fanden sich jedoch auch die für die postnatalen Herzen angezweifelten Mitosen. Lichtmikroskopisch können die klassischen Stadien der Mitose: Prophase, Metaphase, Anaphase und Telophase beobachtet werden (Abb. 5, Abb. 6). An einigen Spättelophasekernen, bzw. in Myokardzellen mit zwei Tochterkernen, kann eine taillenförmige Einschnürung des Cytoplasmas auffallen, die für eine sich anschließende Cytokinese spricht. Elektronenmikroskopisch allerdings zeigt sich keine Einschnürung; vielmehr kann zwischen den Kernen eine neue Kernmembran bestehen (Abb. 6 a, Abb. 7), oder durch Ausbleiben der Cytokinese eine mehrkernige Zelle entstehen (Abb. 6 b, Abb. 8). Diese elektronenmikroskopischen Befunde zeigen, daß durch Wasserentzug während der Präparation für die Lichtmikroskopie Zellschrumpfungen entstehen, die als Artefakt die oben erwähnten Taillenbildungen entstehen lassen. Ansonsten weisen die lichtmikroskopischen Beobachtungen der Herzmuskelmitosen im Vergleich mit anderen mitosefähigen Organen keine Besonderheiten auf. In den lichtmikroskopischen Präparaten der mit HANKS'scher Lösung behandelten Zellen imponieren wenige, mitoseähnliche, verklumpt erscheinende Kernbilder (Abb. 9 a - e). Diese Kernfiguren erinnern häufig an Prophasen, bzw. an frühe Metaphasen, wobei die Morphologie in den wenigsten Fällen eine genaue Bestimmung zuläßt.

Abb. 5

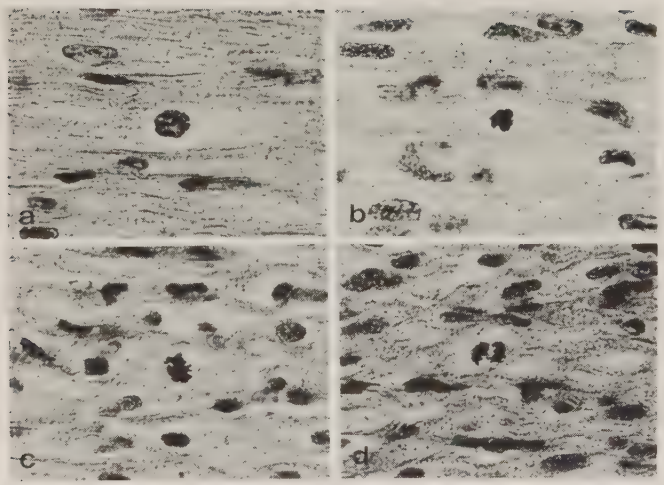


Abb. 5 a : Prophase im linken Ventrikel eines 10 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 5 b : Quergeschnittene Metaphase im Septum eines 25 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 5 c : Längsgeschnittene Metaphase im rechten Ventrikel eines 9 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 5 d : Anaphase im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 6

Abb. 6 a : Neugebildete Kernmembran zwischen Spättelophasekernen im linken Ventrikel eines 20 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 6 b : Bildung einer zweikernigen Myokardzelle in der späten Telophase im Septum eines 10 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 7 : Neugebildete Kernmembran zwischen zwei Myokardkernen im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres.
Vergr. 7 840 x

Abb. 8 : Zweikernige Myokardzelle im linken Ventrikel eines 9 Tage alten Tieres.
Vergr. 8 120 x

Abb. 7

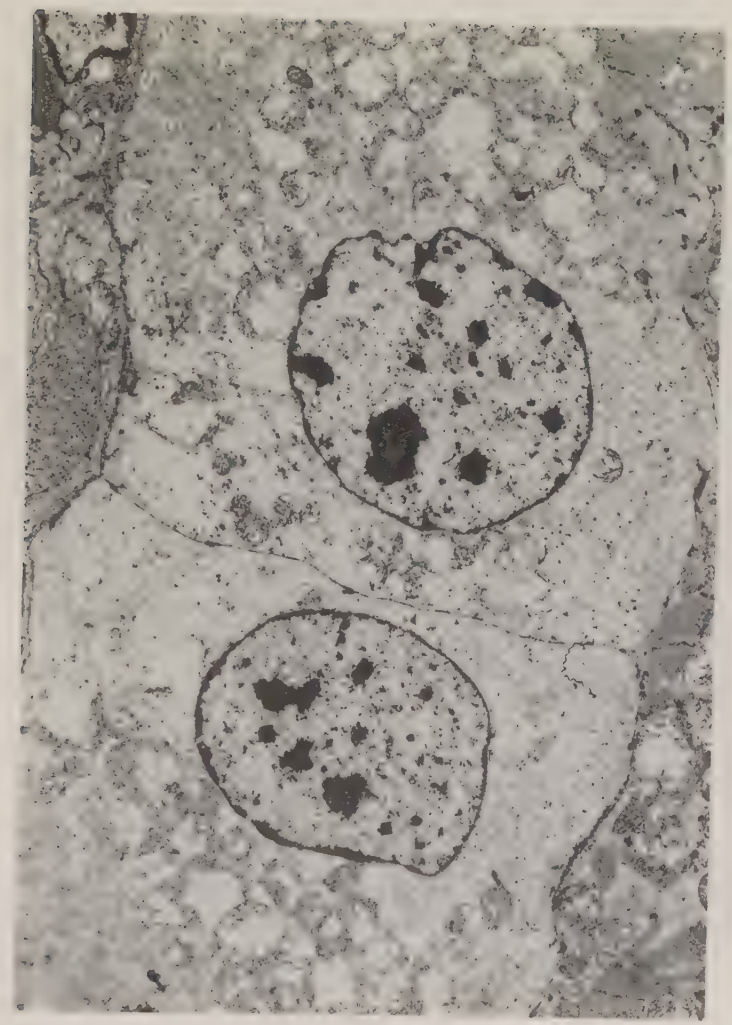


Abb. 8

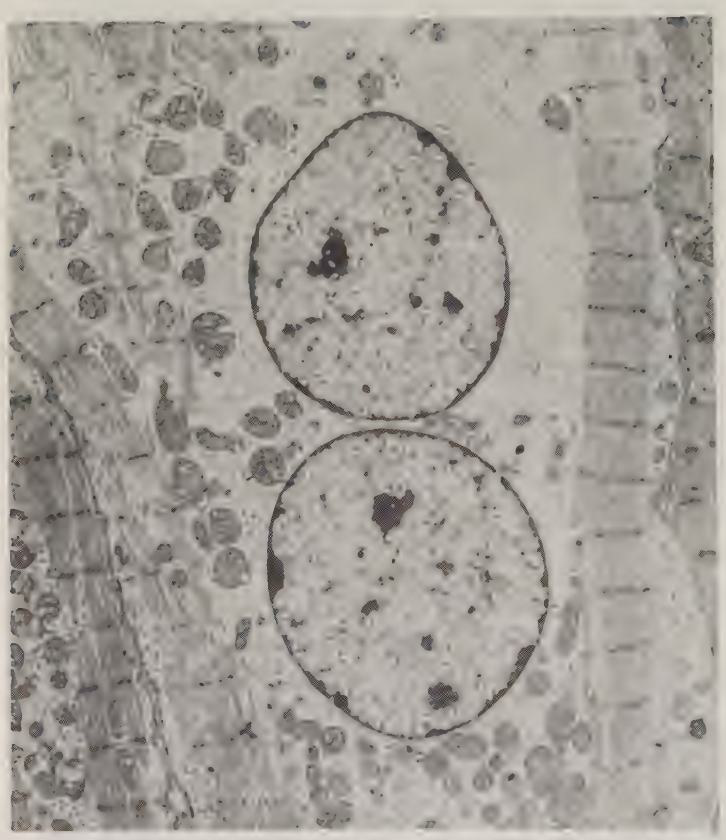


Abb.9

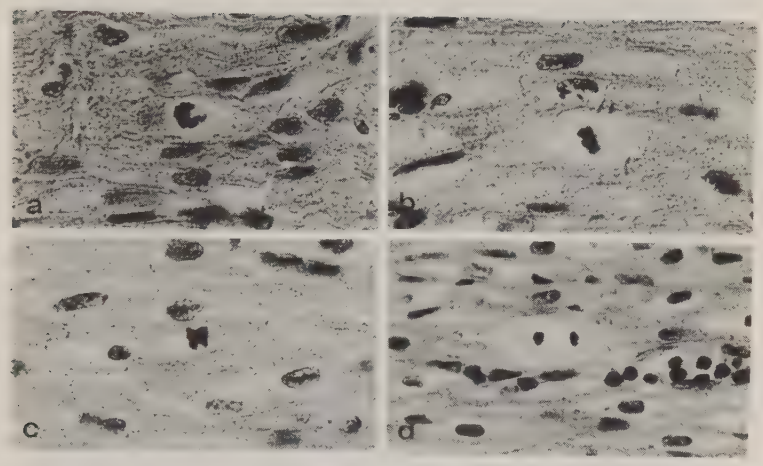


Abb. 9 a : Verklumpte Prometaphase nach HANKS'scher Lösungsvorbehandlung im rechten Ventrikel eines 10 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 9 b : Verklumpte Metaphase im Septum eines 11 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 9 c : Verklumpte Anaphase im Septum eines 15 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 9 d : Verklumpte Telophase im rechten Ventrikel eines 9 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 650 x

Abb. 9 e : Verklumpte Prophase mit stark kondensiertem Kernmaterial und noch bestehender, unregelmäßig konfigurierter Kernmembran im linken Ventrikel eines 2 Monate alten Tieres.
Vergr. 14 400 x

Abb. 9e

Bei den Auszählungen überwiegen stets die markierten, DNA-synthetisierenden Kerne über die Zahl der Mitosen, wobei mit zunehmendem Alter, sowohl Markierungen, als auch Mitosen abnehmen (Abb. 10). Bis zum 25. Tag nach der Geburt liegen 69 % der Mitoseindices zwischen 0,5 % und 1,0 %. Um den 30. Tag weisen die Tiere nur noch Mitoseindices zwischen 0,15 % und 0,25 % auf. Einzige Schwankungen während dieses recht konstanten Verlaufs in den ersten postnatalen Wochen bilden ein 10 Tage altes Herz mit einem Mitoseindex von 2,1 % (Abb. 10, Abb. 11) und ein 25 Tage altes Herz mit einem Mitoseindex von 0,1 % (Abb. 10, Abb. 13) aus. Im zweiten und dritten Versuch liegen bei durchschnittlich höherem Körpergewicht die Mitoseindices unter 1 % (Abb. 12, Abb. 13). Zu den Versuchsterminen waren durchschnittlich am schwersten die Tiere des zweiten Versuchs mit 3198 g, gefolgt von den Tieren des dritten Versuchs mit 2810 g Körpergewicht für den Zeitraum der ersten vier postnatalen Wochen. Die Tiere des ersten Versuchs wogen durchschnittlich nur 2002 g (Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13).

3.1.2. Einbau von (METHYL-H_3) THYMIDINE

Die autoradiographisch nachgewiesene Markierung von DNA-synthetisierenden Zellkernen, insbesondere Myokardkernen, zeigt ein buntes Bild von stark bis schwach markierten Zellkernen (Abb. 14a, b). Ausgeprägtere Schwankungen als die der Mitoseindices lassen überraschenderweise die Markierungsindices erkennen (Abb. 10). Die Streubreite zweier gleichaltriger Tiere reicht im Extremfall von 1,8 - 6,0 % am 11. Tag des dritten Versuchs und von 0,9 - 5,2 % am 15. Tag des zweiten Versuchs. Deutliche Umschlags-

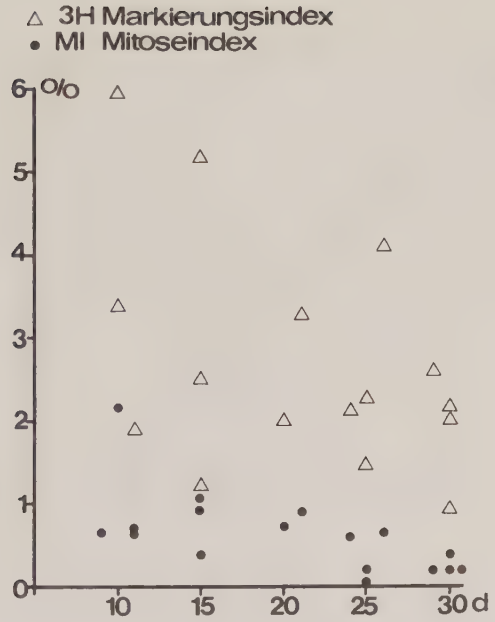


Abb. 10 : Markierungsindex und Mitoseindex in den ersten vier Wochen nach der Geburt.

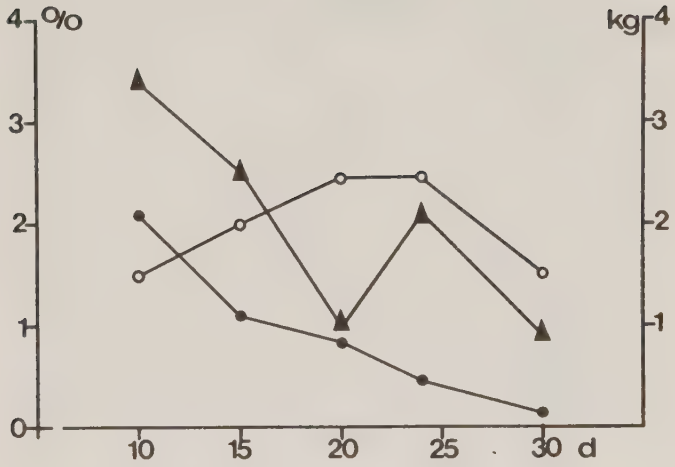


Abb. 11 : Körpergewicht (O—O), Markierungsindex (▲—▲) und Mitoseindex (●—●) des Gesamtherzens.
(1. Versuch)

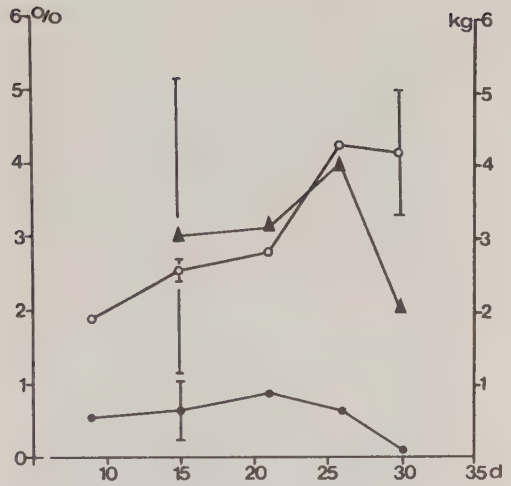


Abb. 12 : Körpergewicht (O—O), Markierungsindex (▲—▲) und Mitoseindex (●—●) des Gesamtherzens.
(2. Versuch)

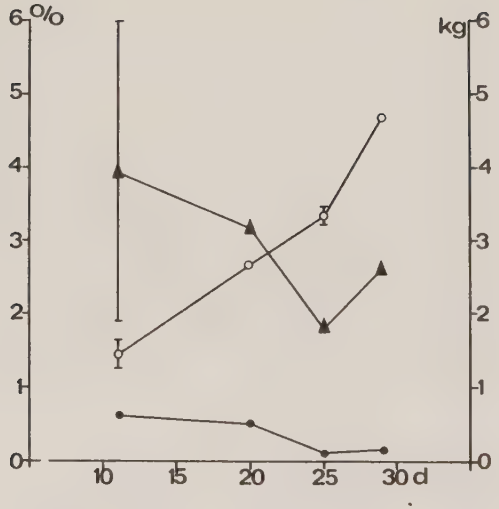


Abb. 13 : Körpergewicht (O—O), Markierungsindex (▲—▲) und Mitoseindex (●—●) des Gesamtherzens.
(3. Versuch)

Abb. 14

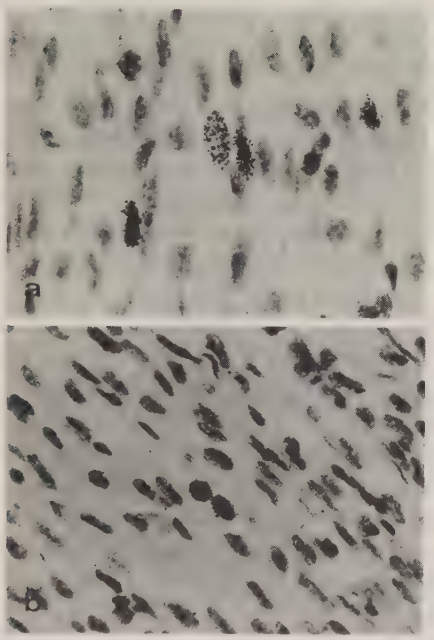


Abb. 14 a : Radioaktiv markierte Zellkerne im Septum eines 9 Tage alten Tieres. HE, Vergr. 650 x

Abb. 14 b : Radioaktiv markierte zweikernige Myokardzelle im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres. HE, Vergr. 650 x

punkte der Markierungen zeigen sich am 20. und 25. Tag des ersten Versuchs, ferner am 25. Tag des zweiten und dritten Versuchs (Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13). Dabei kann es sich um auffallend hohe, wie auch sehr niedrige Werte handeln.

3.1.3. Quotient aus Markierungsindex und Mitoseindex

Um die seit langem nachgewiesene enge Beziehung zwischen Markierungsindex und Mitoseindex, d.h. einen 8 - 15-fach größeren Markierungsindex in den meisten untersuchten Geweben (DHOM und STÖCKER, 1964a, 1964b; SCHULTZE and OEHLERT, 1960; STÖCKER und ALTMANN, 1964) zu erfassen, eignet sich die Berechnung des Quotienten aus Markierungsindex und Mitoseindex.
Dieser zeigt in allen Versuchen einen deutlichen Anstieg bis zum 30. Tag nach der Geburt (Abb. 15). Zwar nehmen die Quotienten bis zum 20. Tag leicht ab, anschließend kann jedoch eine ausgeprägte Zunahme und damit ein deutliches Übergewicht der markierten Zellen registriert werden. Die Mittelwerte der Quotienten aus allen Versuchen reichen von 4, bei den 10 Tage und bis 11, bei den 4 Wochen alten Tieren.

3.1.4. (METHYL-H_3) THYMIDINE-Einbau in den einzelnen Herzabschnitten in den ersten 4 Wochen nach der Geburt

Analysiert man die Markierungsindices für die einzelnen Herzabschnitte, so ergibt sich, daß der linke Ventrikel, das Septum und der rechte Ventrikel insbesondere bei den noch jungen Tieren große Streubreiten aufweisen (Abb. 16).

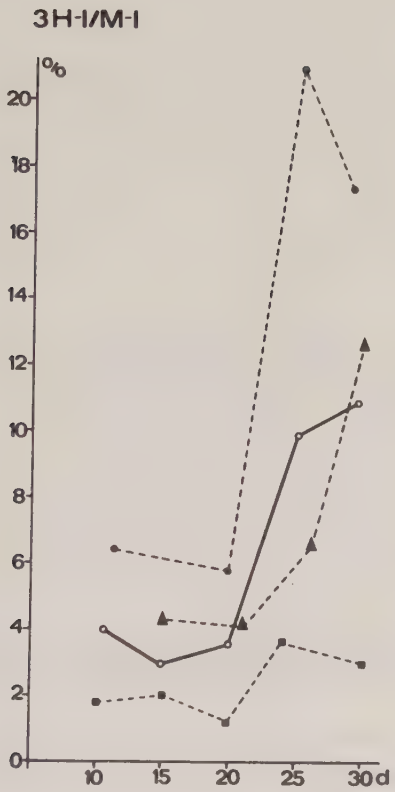


Abb. 15 : Quotient aus Markierungsindex und Mitoseindex des Gesamtherzens.

■---■ : 1. Versuch
▲---▲ : 2. Versuch
●---● : 3. Versuch
○—○ : Mittelwerte

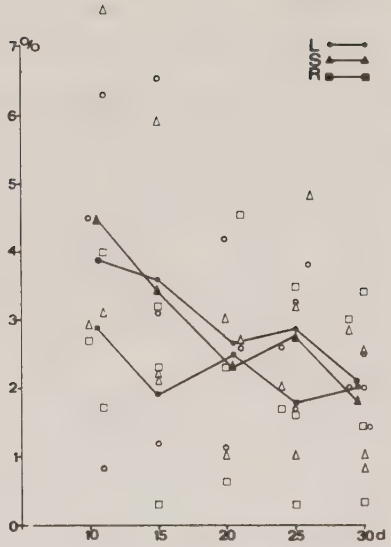


Abb. 16 : Prozentuale Markierungsindices in den einzelnen Herzabschnitten des 1., 2. und 3. Versuchs.

Extremwerte:

●——● : Linker Ventrikel ○

▲——▲ : Septum △

■——■ : Rechter Ventrikel □

Am 10. Tag liegt der gemittelte Markierungsindex der Tiere um 4,5 % im Septum und somit über dem linken Ventrikel mit 3,9 % und dem rechten Ventrikel mit 2,9 %. Die Markierungsindices des rechten Ventrikels liegen insgesamt auf dem niedrigsten Niveau, bei gleichzeitig geringster Abnahmetendenz. Die gemittelten Kurvenverläufe des linken Ventrikels und des Septums fallen durch nahezu parallelen Verlauf auf. Am 30. Tag liegen die gemittelten Markierungsindices um 2 % eng beieinander.

3.1.5. (METHYL - H_3) THYMIDINE - Einbau in Ventrikeln und Septum von zwei Monate alten Tieren

Zwei 63 Tage alte Tiere des dritten Versuchs unterscheiden sich im wesentlichen dadurch, daß in dem linken Ventrikel des leichteren Tieres keine DNA-synthetisierenden Zellen beobachtet werden, dafür aber der rechte Ventrikel die höchste Synthese aufweist (Abb. 17).

3.1.6. Unterschiede im Einbau von (METHYL - H_3) THYMIDINE im Bereich der Herzbasis im Gegensatz zur Herzspitze

Wegen der teilweise sehr geringen, bzw. sogar fehlenden Markierung in den Herzen älterer Tiere wurde an den 4, 6 und 8 Monate alten Tieren (dritter Versuch) zusätzlich die DNA - Synthese in der apexnahen Region untersucht und denen der Herzbasisregion gegenübergestellt (Abb. 18).

3.1.7. Mitosen in Ventrikeln und Septum in den ersten 4 Wochen nach der Geburt

Bei der Verlängerung der Einwirkungszeit des H_3 - Thymidins auf 120 Minuten gelingt es nicht, markierte

	Tier A			Tier B		
	H_3-Index (%)	Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)	H_3-Index (%)	Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)
Linker Ventrikel	0			0,25		
Septum	0	7000	32	0,25	9000	46
Rechter Ventrikel	0,38			0,25		

Abb. 17 : Markierungsindices, Körpergewicht und Herzgewicht von zwei 2 Monate alten Tieren.

		4 Monate			6 Monate			8 Monate		
		H_3-Index (%)	Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)	H_3-Index (%)	Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)	H_3-Index (%)	Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)
Linker Ventrikel	Basis	0			0,25			0,1		
	Apex	0,15			0,1			0		
Septum	Basis	0	9000	38	0	13200	71	0,2	31000	119
	Apex	0,2			0			0,15		
Rechter Ventrikel	Basis	0			0,15			0,1		
	Apex	0			0			0		

Abb. 18 : Vergleich der Markierungsindices aus basisnahen und apexnahen Regionen der einzelnen Herzabschnitte.

Zellen in Mitosestadien zu beobachten. Die gemittelten Mitoseindices der einzelnen Herzabschnitte (Abb. 19) weichen in den ersten Wochen nach der Geburt nur unwesentlich voneinander ab (Abb. 10). In diesem Zeitraum befinden sich im Septum etwas mehr Zellen in mitotischer Teilung als im linken oder im rechten Herzen. Die auffälligsten Extremwerte des Mitoseindexes vom 9., 10. und 11. Tag im rechten Ventrikel reichen von 0,43 % - 2,75 %. Am 30. Tag schließlich beträgt der höchste ermittelte Mitoseindex lediglich noch 0,35 % im linken und rechten Ventrikel. Am 30. Tag liegen schließlich alle Mitoseindices unter 0,05 %.
Das Verhältnis der zugehörigen, in allen Fällen über den Mitoseindices liegenden Markierungsindices, veranschaulicht Abb. 20 a - c.

3.1.8. Differenzen zwischen den Versuchen

Vergleiche zwischen den prozentualen durchschnittlichen Markierungs- und Mitoseindices der einzelnen Herzabschnitte ergeben zwar in allen Fällen über den Mitoseindices liegende Markierungsindices, lassen aber den ersten Versuch durch relativ hohe durchschnittliche Mitoseindices von dem zweiten und dritten Versuch hervorstechen (Abb. 21). In allen Versuchen fällt der rechte Ventrikel durch die niedrigste Markierung auf. Die Versuche zwei und drei zeigen nur geringe graduelle Unterschiede. So verhalten sich der linke Ventrikel und das Septum sowohl vom Markierungs-, als auch Mitoseverhalten her weitestgehend gleich. Der erste Versuch weist bezüglich der Markierung die höchste DNA - Synthese im linken Ventrikel auf. Das Septum synthetisiert etwas

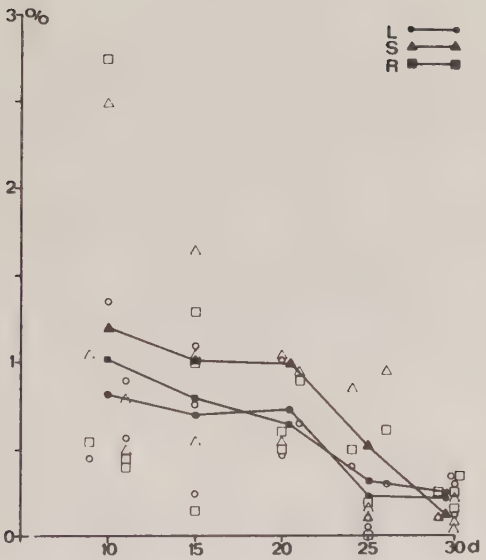


Abb. 19 : Prozentualer Mitoseindex der einzelnen Herzabschnitte des 1., 2. und 3. Versuchs.

Extremwerte:

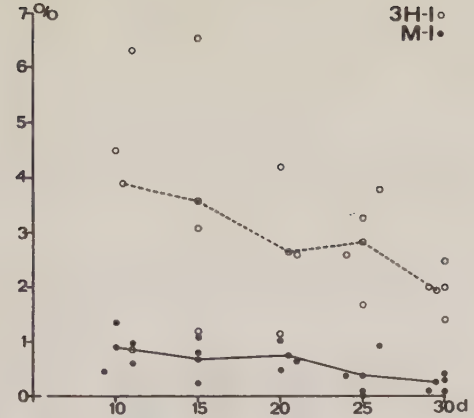
: Linker Ventrikel ○
: Septum △
: Rechter Ventrikel □

Abb. 20 a : Prozentualer Markierungsindex (o—o) und prozentualer Mitoseindex (•—•) des linken Ventrikels.
(1., 2. und 3. Versuch)

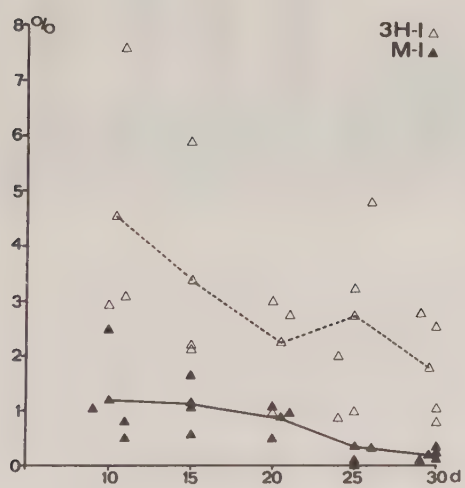
Abb. 20 b : Prozentualer Markierungsindex (o—o) und prozentualer Mitoseindex (•—•) des Septums.
(1., 2. und 3. Versuch)

Abb. 20 c : Prozentualer Markierungsindex (o—o) und prozentualer Mitoseindex (•—•) des rechten Ventrikels.
(1., 2. und 3. Versuch)

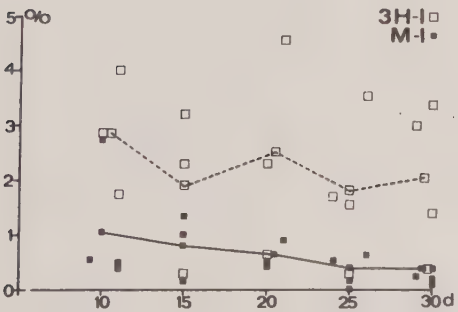
Abb. 20


%
7
6
5
4
3
2
1
0
3H-I
M-I
10
15
20
25
30d

a


%
8
7
6
5
4
3
2
1
0
3H-I
M-I
10
15
20
25
30d

b


%
5
4
3
2
1
0
3H-I
M-I
10
15
20
25
30d

c

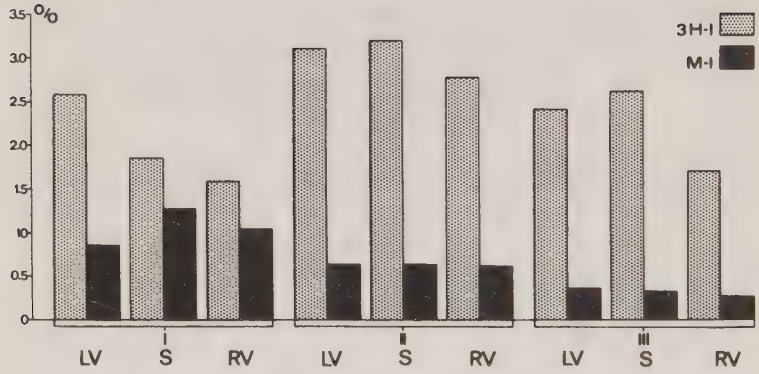


Abb. 21 a : Prozentuale durchschnittliche Markierungsindices (▒) und prozentuale durchschnittliche Mitoseindices (■) der einzelnen Herzabschnitte aller untersuchten Herzen des 1., 2. und 3. Versuchs.

LV : Linker Ventrikel
S : Septum
RV : Rechter Ventrikel

mehr als der rechte Ventrikel. Der durchschnittliche Mitoseindex liegt aber in beiden über dem des stark synthetisierenden linken Ventrikels.

3.1.9. Die Phasen der Mitose in den ersten 4 Wochen nach der Geburt

Gemessen an der Mitosehäufigkeit des Gesamtherzens werden von allen 672 untersuchten Mitosen Prophasen und Telophasen am häufigsten beobachtet (Abb. 22). Dies entspricht ihrer längeren Dauer, während die kürzere Meta- und Anaphase seltener angetroffen werden. Im Ablauf der Versuche weisen Meta-, Ana- und Telophasen im Gegensatz zu den zunehmenden Prophasen eine abnehmende Tendenz auf. Die insgesamt selten beobachtete Anaphase erscheint am 30. Tag nahezu gleich häufig wie die anfänglich stark vertretenen Telophasen, und wird dadurch häufiger beobachtet als die Metaphasen.

3.1.10. Die Phasen der Mitose in den Herzabschnitten

Der Vergleich der Mitosephasen in Bezug auf ihr absolutes Erscheinen in den einzelnen Myokardabschnitten zeigt keine nennenswerten Unterschiede. Durchschnittlich am häufigsten finden sich wieder Prophasen und Telophasen, am seltensten Anaphasen (Abb. 23 a - c). Jede Mitosephase taucht erwartungsgemäß am häufigsten im Septum auf. Dabei weist die Telophase den höchsten durchschnittlichen Wert mit 6,1 Telophasen pro 2 000 Myokardzellen auf. Durchschnittlich am seltensten tauchen die Mitosephasen im linken Ventrikel auf. Als Ausdruck eventueller Änderungen in der Dauer der Phasen oder eines wellenförmigen Ablaufs als mögliche Ursache, unterliegt die Prophase des linken Ventrikels den größten Schwankungen (Abb. 23 a).

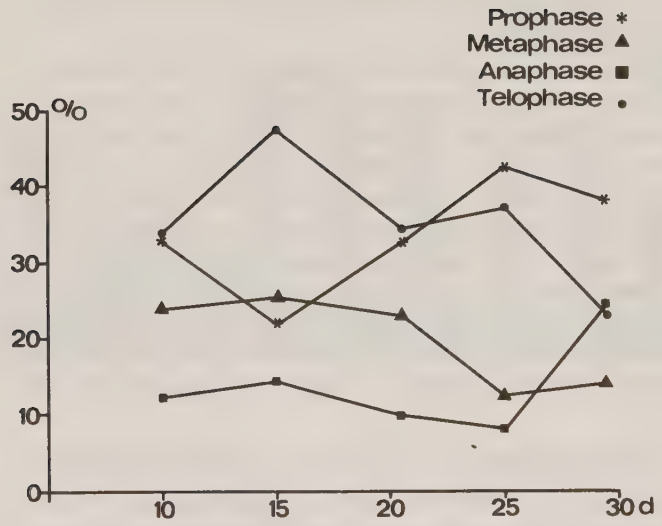


Abb. 22 : Prozentualer Anteil der einzelnen Mitosephasen am Mitoseindex des 1., 2. und 3. Versuchs

Abb. 23 a : Absolute Anzahl der einzelnen Mitosephasen von 2000 Myokardzellen des linken Ventrikels (1., 2. und 3. Versuch)

* Prophase
▲ Metaphase
■ Anaphase
● Telophase

Abb. 23 b : Absolute Anzahl der einzelnen Mitosephasen von 2000 Myokardzellen des Septums (1., 2. und 3. Versuch)

* Prophase
▲ Metaphase
■ Anaphase
● Telophase

Abb. 23 c : Absolute Anzahl der einzelnen Mitosephasen von 2000 Myokardzellen des rechten Ventrikels (1., 2. und 3. Versuch)

* Prophase
▲ Metaphase
■ Anaphase
● Telophase

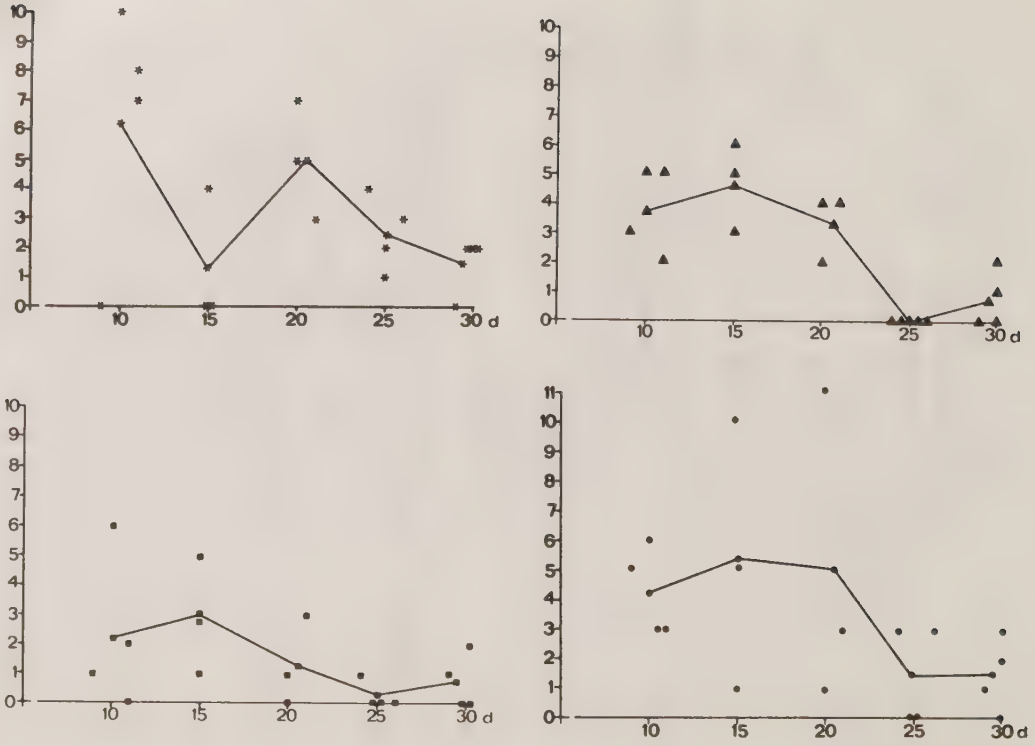


Abb. 33 a

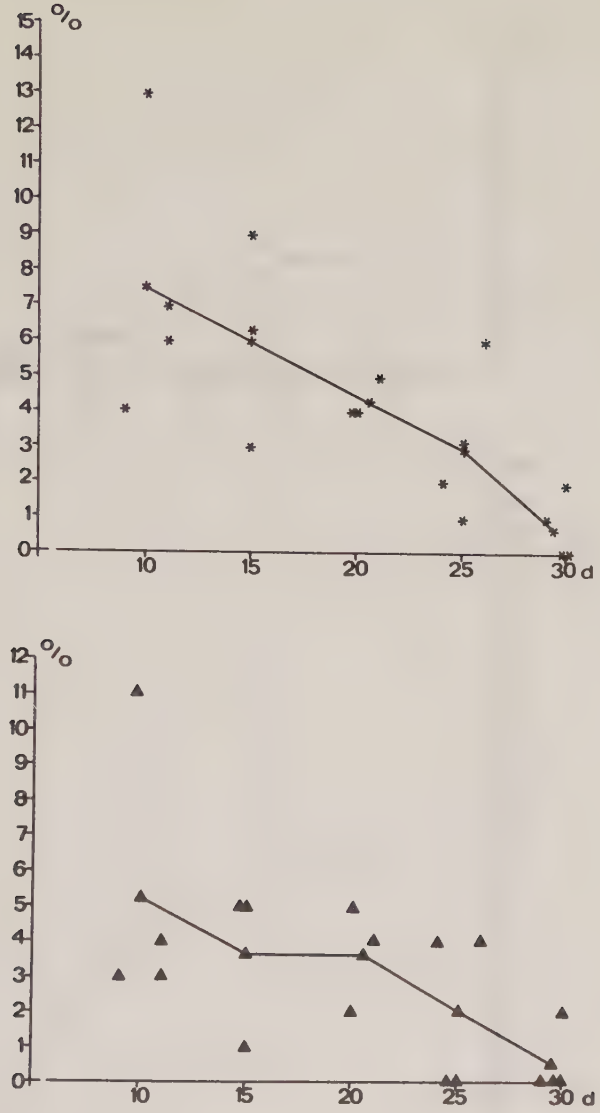
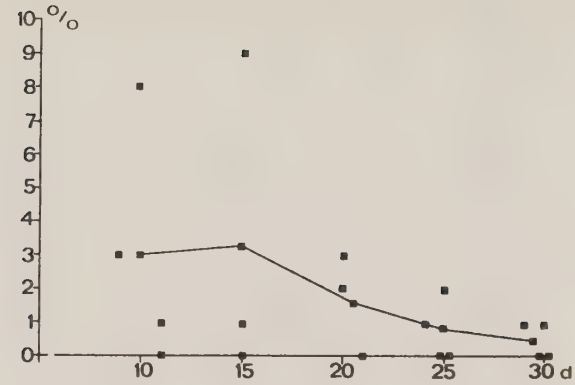

%
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
10
15
20
25
30
d
%
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
10
15
20
25
30
d

Abb. 23 b


%
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
10
15
20
25
30 d

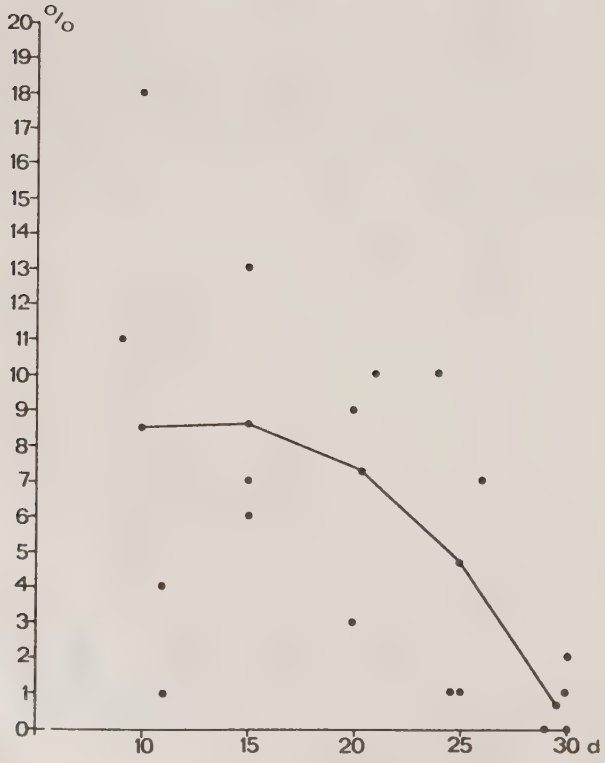

%
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
10
15
20
25
30 d

Abb. 23 b

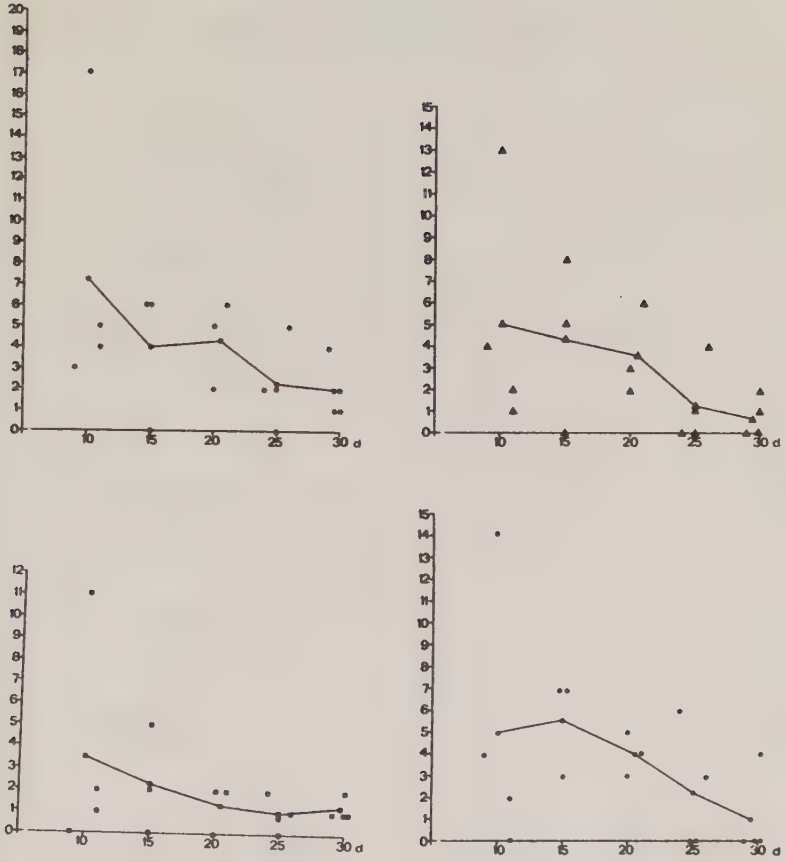


Abb. 23c

3.1.11. Mitosen in den Normalherzen 2 - 8 Monate alter Schweine

Sämtliche in diesem Zeitraum beobachtete Herzen lassen im Myokard vereinzelt Kernstrukturen erkennen, die Mitosen von Myokardkernen entsprechen. Allerdings konnten lediglich Pro- bzw. Prometaphasen beobachtet werden. Bemerkenswert erscheint, daß es von regelrecht konfiguriert erscheinenden Mitosefiguren, bis hin zu verklumpten Kernstrukturen, fließende Übergänge gibt. Morphologisch liegt der Vergleich mit den abortiven Mitosen der mit HANKS'scher Lösung behandelten Präparate nahe (vgl. Abb. 9).

3.1.12. Entstehung der Kernreihen

Es zeigt sich, daß während der vier Wochen nach der Geburt der Anteil der mehr als eine Mitosefigur enthaltenden Zellen (Abb. 24, 25, 26) und damit das Auftreten mehrkerniger Zellen, ständig zunimmt. Die ersten beiden Versuche mit relativ mitosereichen Herzen lassen durchschnittlich eine Zunahme dieser Zellen vom 10. bis zum 30. Tag von 7,5 % auf 32,5 % erkennen (Abb. 27). Da die Herzen des dritten Versuchs insgesamt wenig Mitosen aufweisen, wird er in diese Beobachtung nicht mit einbezogen.
Unter den mehrkernigen Zellen finden sich mit zunehmendem Alter Arbeitskerne, die lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch betrachtet über Chromatinbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 28 a - d), Durch diese Konfiguration erscheinen derartige Kerne hantelförmig, bzw. wie späte, durch Chromatinbrücken verbundene Telophasen.

3.1.13. Elektronenmikroskopie

Das besondere Interesse gilt dem Nachweis von Mitosen.

Abb. 24 : Synchrone Metaphasen im linken Ventrikel eines 20 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 25 : Synchrone Anaphasen im Septum eines 20 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 650 x

Abb. 26 : Synchrone Telophasen im Septum eines 15 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 24

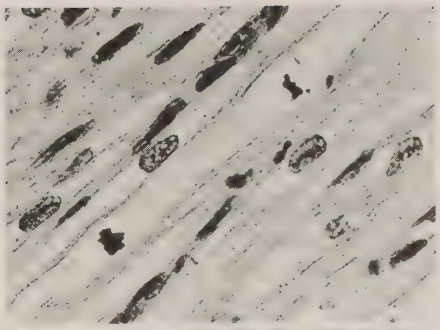


Abb. 25

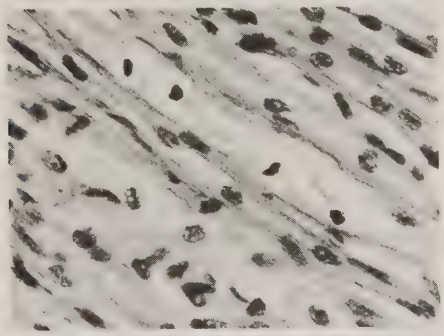
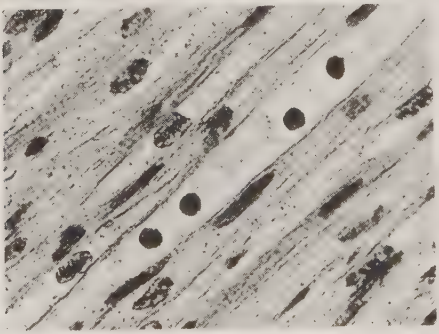


Abb. 26



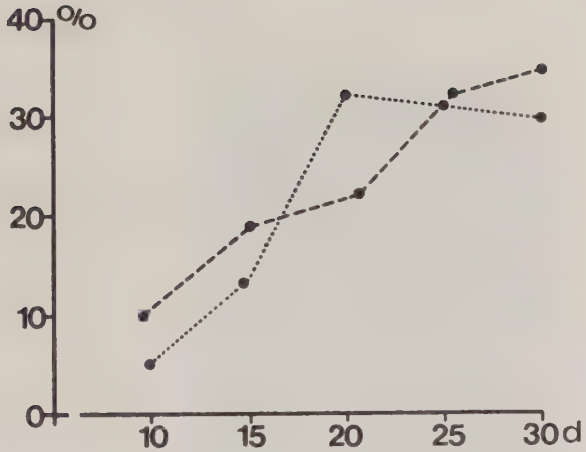


Abb. 27 : Synchrone Mitosen in einer Zelle.

●·····● : 1. Versuch

●- - -● : 2. Versuch

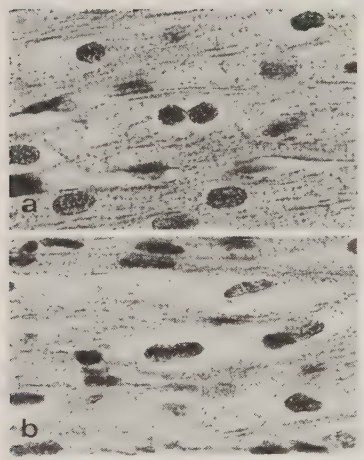


Abb. 28 a, b : Chromatinbrücken zwischen benachbarten Mypkardkernen.
HE, Vergr. 950 x

Abb. 28 c : Chromatinbrücke zwischen zwei Myokardkernen im linken Ventrikel eines 26 Tage alten Tieres.
Vergr. 11 000 x

Abb. 28 d : Ausschnitt aus Abb. 28 c.
Vergr. 44 800 x

Abb. 28c

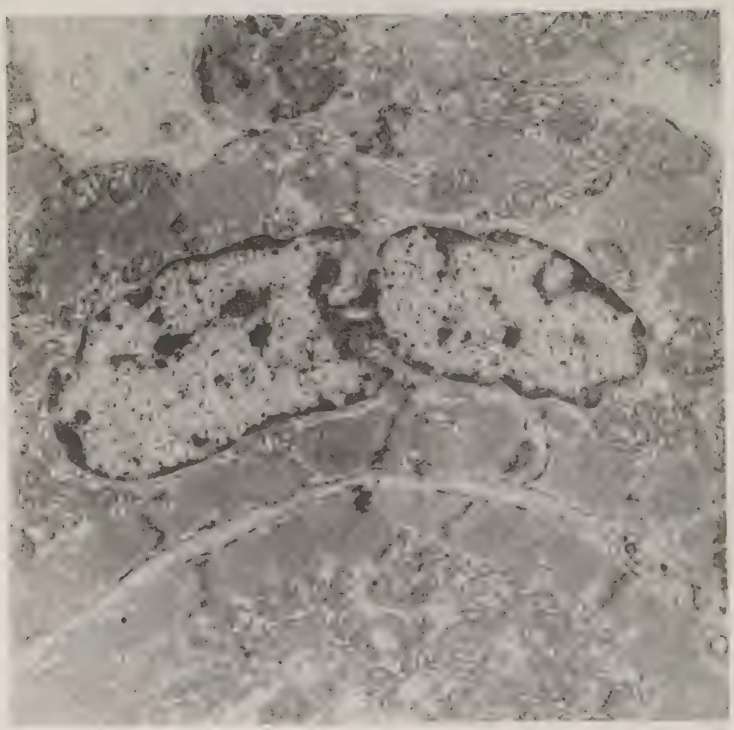
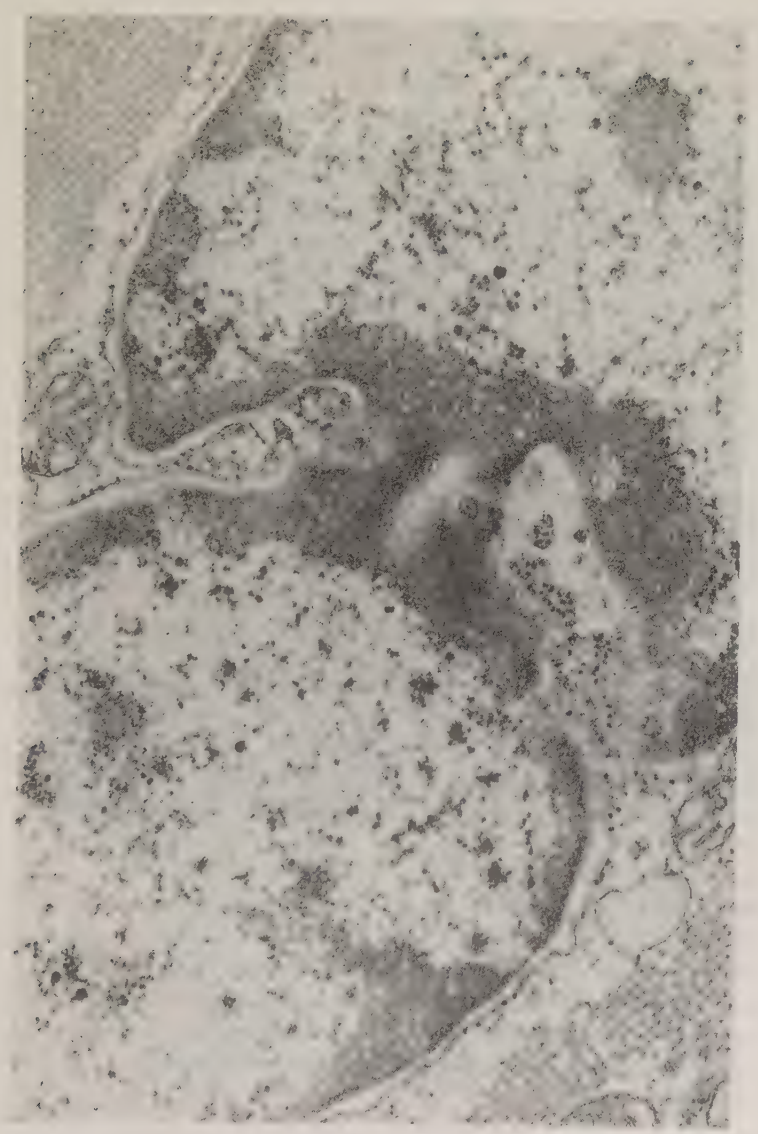


Abb. 28d



Diese sind in der Prophase, Metaphase, Anaphase und Telophase zu beobachten (Abb. 29 - 35). Die Prophase erscheint im frühen Stadium mit Kondensation chromosomalen Materials und vollständig erhaltener Kernmembran (Abb. 29), in späteren Abschnitten werden eine starke Chromosomenkondensation und teilweise vollständig aufgelöste Kernmembranen (Abb. 30), sowie quergeschnittene Microtubuli (Abb. 31 a, b) beobachtet. Microtubulusapparat, Zentriol (Abb. 32 a, b) und Kinetochor (Abb. 33) bieten das von Mitosen in anderen Geweben bekannte Bild. Das Zentriol läßt im Querschnitt die typische, aus 9 Tripletts bestehende Struktur erkennen (Abb. 32 b).
Auffällig sind gefältelte lamelläre Strukturen (Abb. 32 a, b), die teils mit dem Chromosomenmaterial in Verbindung stehen (Abb. 34), teils frei im perinukleären Raum liegen. Bei diesen auch in Mitosen differenzierten Schilddrüsengewebes als "paired cisternae" (ZELIGS and WOLLMANN, 1979) bezeichneten Gebilde dürfte es sich am ehesten um Reste der Kernmembran handeln.
Gelegentlich fällt die späte Telophase des Myokards durch Persistenz des sogenannten Zwischenkörpers auf (Abb. 36 a, b). Hierbei sind noch deutlich Reste des mikrotubulären Apparates und der Teilungsspindel sichtbar.
Mehrkernige Zellen lassen sich vom Anfang bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nachweisen, wobei der Raum zwischen den Kernen bevorzugt von Mitochondrien ausgefüllt wird (Abb. 37 a, b).
Nicht selten sind in vielen Herzen hydropische Mitochondrienschwellungen mit Aufhellung der Matrix und Reduktion der Cristae, vermutlich infolge intraoperativer und postoperativer hypoxischer Schädigung.

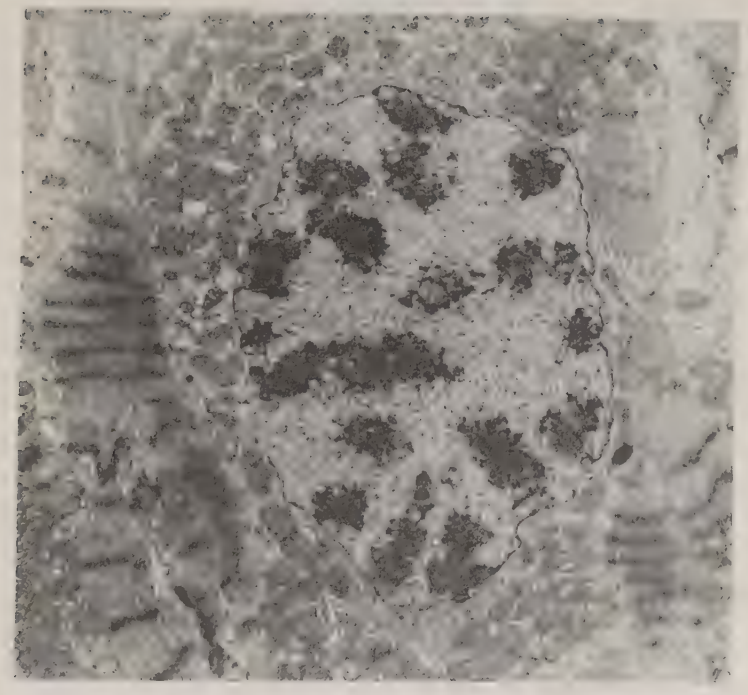


Abb. 29 : Frühe Prophase mit beginnender Chromosomenkondensation bei noch erhaltener Kernmembran im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres. Vergr. 11 760 x

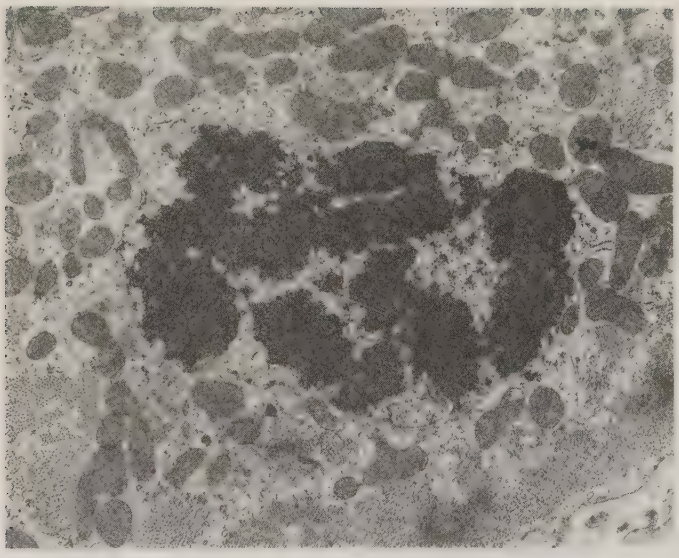


Abb. 30 : Prophase mit deutlicher Chromosomenkondensation und teilweise aufgelöster Kernmembran im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres. Vergr. 11 760 x

Abb. 31 a : Späte Prophase mit vollständig aufgelöster Kernmembran und erkennbaren Microtubuli (Abb. 31 b) im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres.
HE, Vergr. 9 800 x

Abb. 31 b : Ausschnitt aus Abb. 31 a :
Quergeschnittene Microtubuli neben kondensierten Chromosomen.
HE, Vergr. 44 800 x

Abb. 31 a

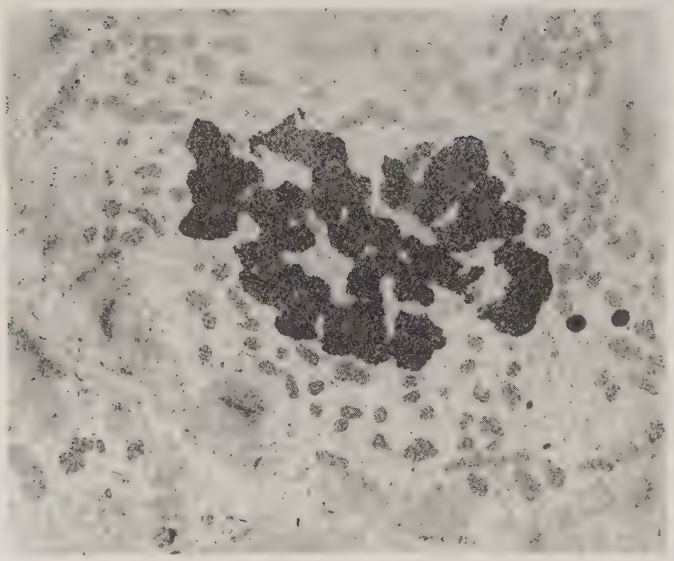


Abb. 31b

Abb. 32 a : Metaphase im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres mit Zentriol, Spindelapparat und gefältelten, lamellären Strukturen.
Vergr. 6 160 x

Abb. 32 b : Ausschnitt aus Abb. 32 a :
Gefältelte lamelläre Strukturen neben einem Zentriol und mehreren Microtubuli.
Vergr. 50 400 x

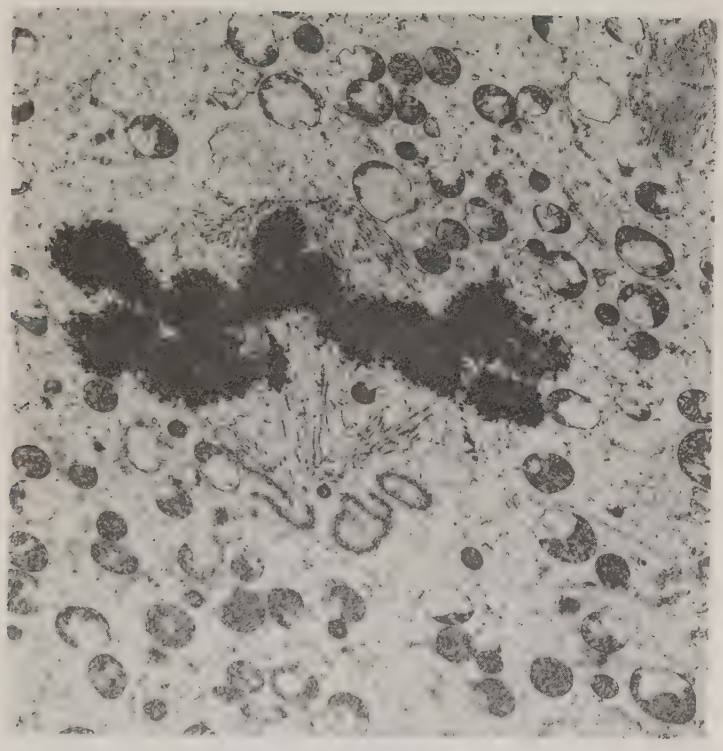
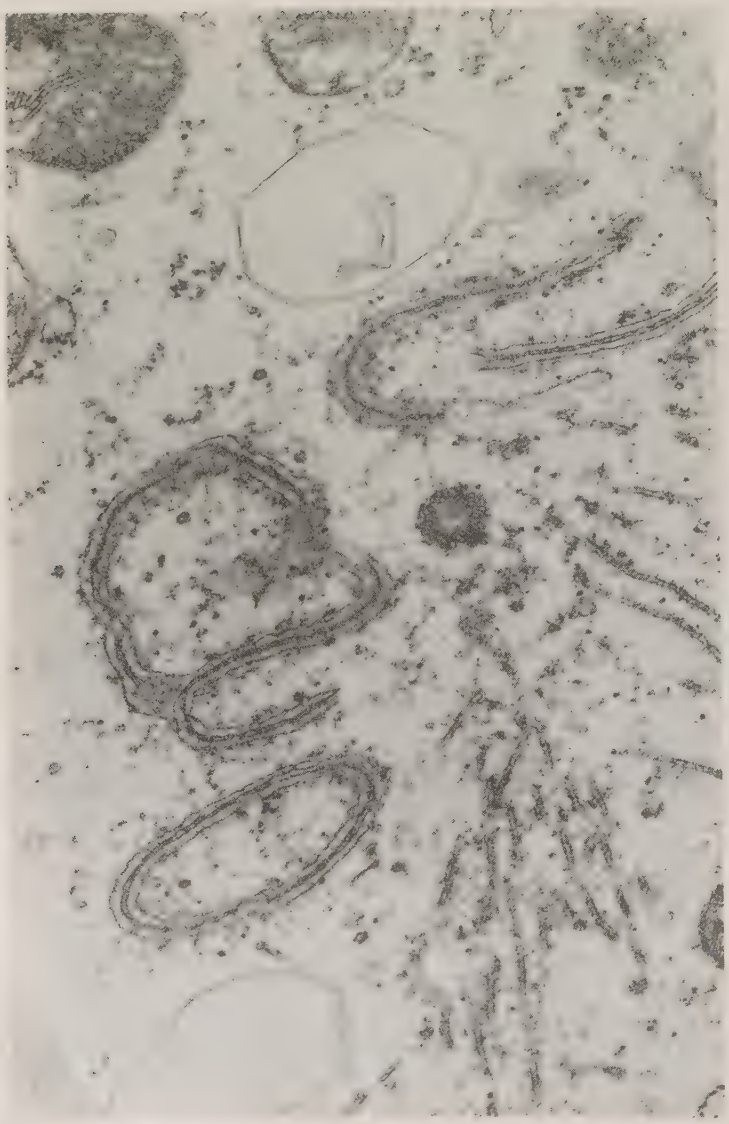


Abb. 32a

Abb. 32 b



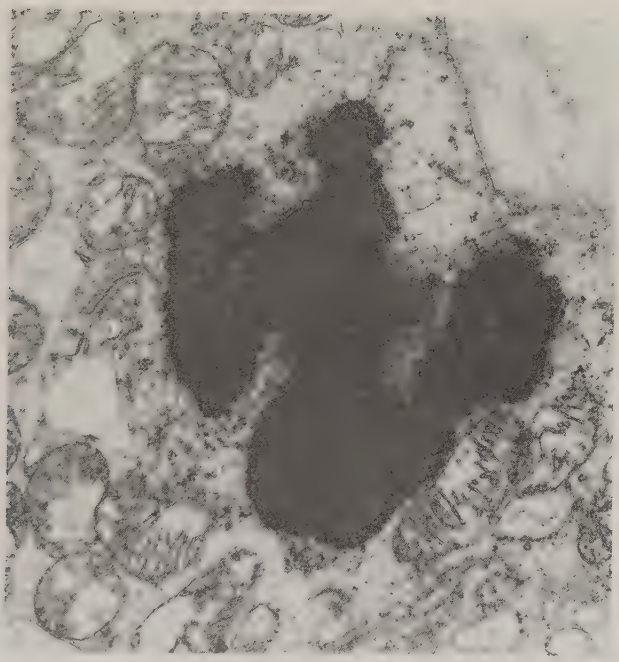


Abb 33 : Chromosomen mit Kinetochoren.
Vergr. 30 000 x

Abb. 34 : Gefältelte lamelläre Strukturen mit Verbindung zum chromosomalen Material einer verklumpten Prophase im linken Ventrikel eines 15 Tage alten Tieres.
Vergr. 22 400 x

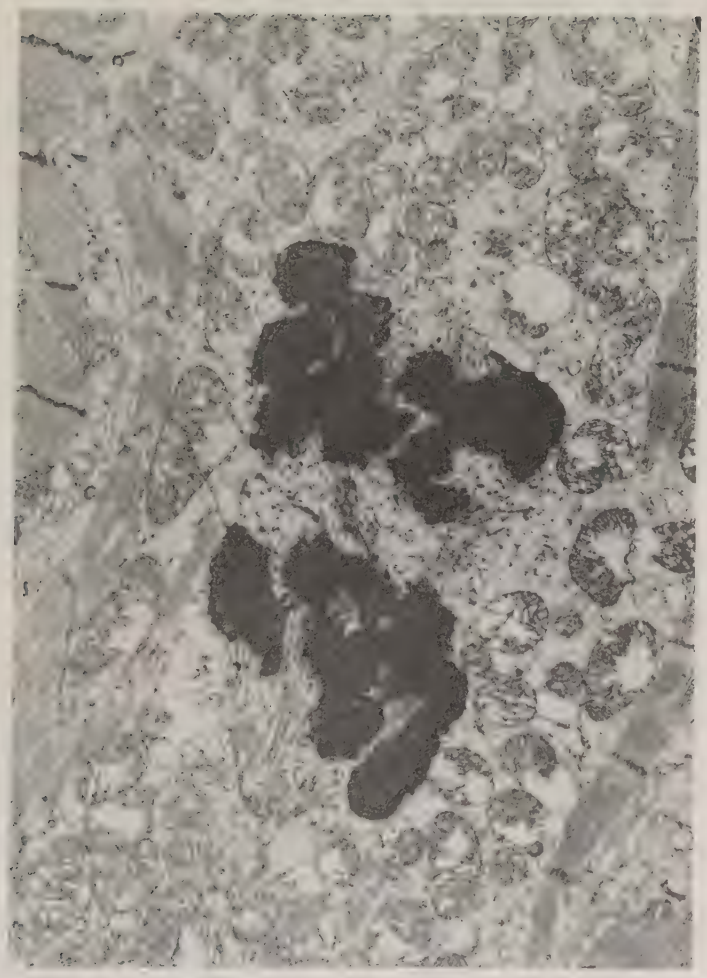


Abb. 35 : Anaphase im linken Ventrikel eines 20 Tage alten Tieres.
Vergr. 15 400 x

Abb. 36 a : Zwischenkörper inmitten zweier Myokardkerne im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres.
Vergr. 11 760 x

Abb. 36 b : Ausschnitt aus Abb. 36 a :
Zwischenkörper mit längsverlaufenden Microtubuli.
Vergr. 45 200 x

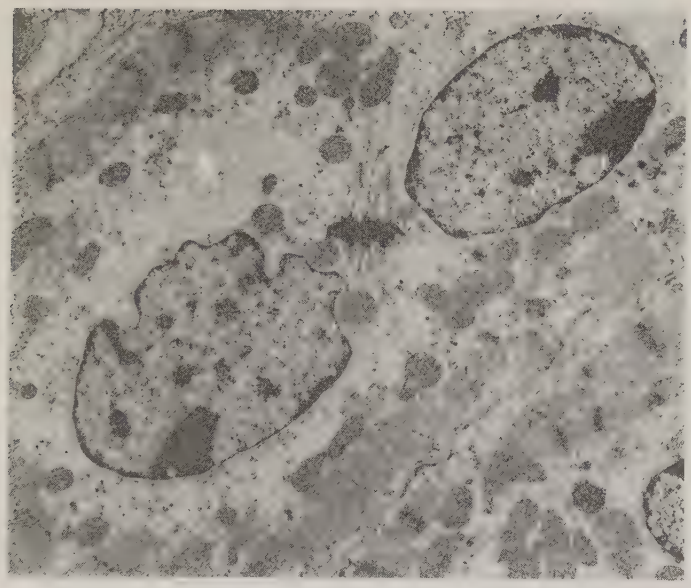


Abb. 36a

Abb. 36 b

Abb. 37 a : Vierkernige Myokardzelle mit internucleärer Ansammlung von Mitochondrien im linken Ventrikel eines 2 Monate alten Tieres.
Vergr. 4 800 x

Abb. 37 b : Zweikernige Myokardzelle im linken Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres mit peri- und internucleärer Ansammlung von Mitochondrien.
Vergr. 7 560 x

Abb. 37a

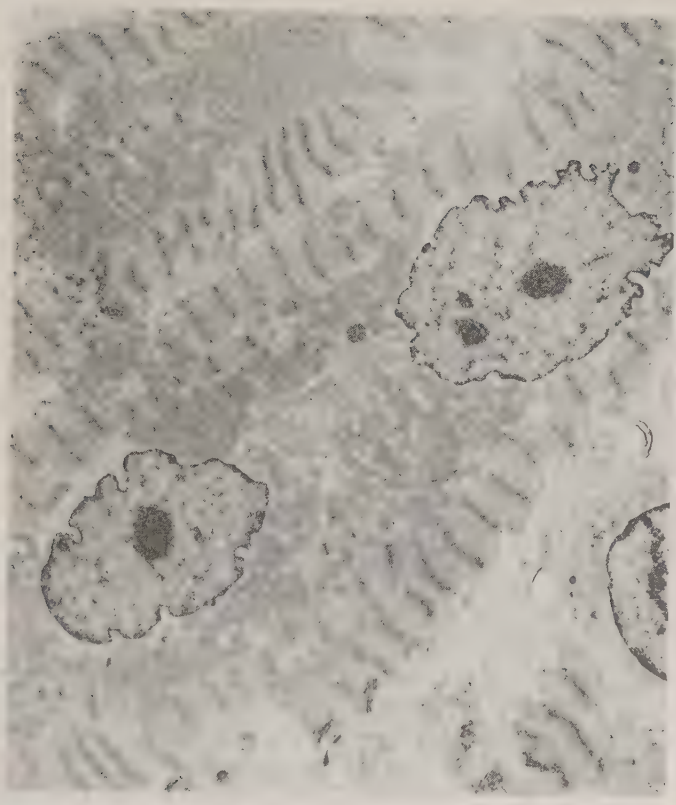


Abb. 37 b

Bemerkenswert erscheinen intracytoplasmatisch gelegene Microtubuli in Myokardzellen mit normalen Arbeitskernen eines drei Wochen alten Tieres (Abb. 38 a, b).

3.1.14. Cytophotometrie

Messungen des DNA-Gehaltes von Myokardkernen des linken Ventrikels von einem 9 Tage alten und zwei 30 Tage alten Tieren des zweiten Versuches, verglichen mit zehn 8 Monate alten Tieren aus früheren Untersuchungen (PFITZER, 1971 b) zeigen schon in den ersten vier Wochen nach der Geburt die Tendenz für den später hohen Polyploidiegrad der Myokardkerne im erwachsenen Tier (Abb. 39).

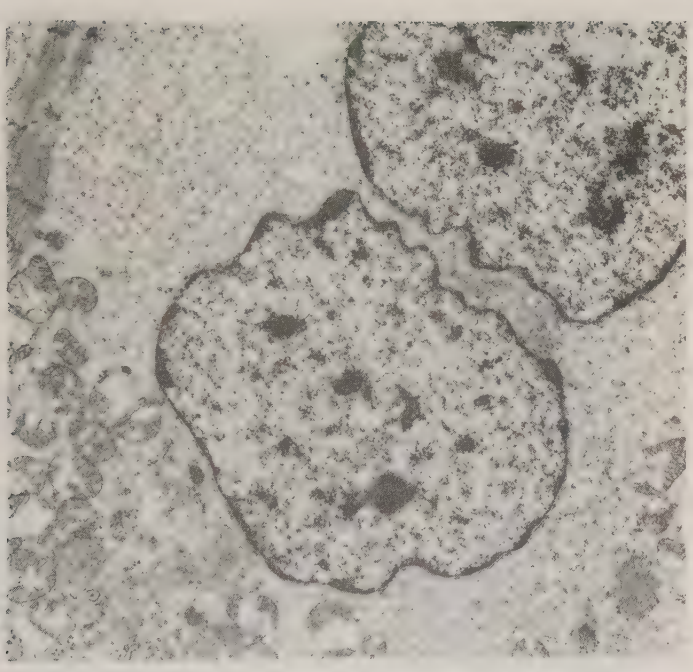


Abb. 38 a : Internucleär im Cytoplasma gelegene Microtubuli und Golgi-Apparat im linken Ventrikel eines 21 Tage alten Tieres.
Vergr. 12 320 x

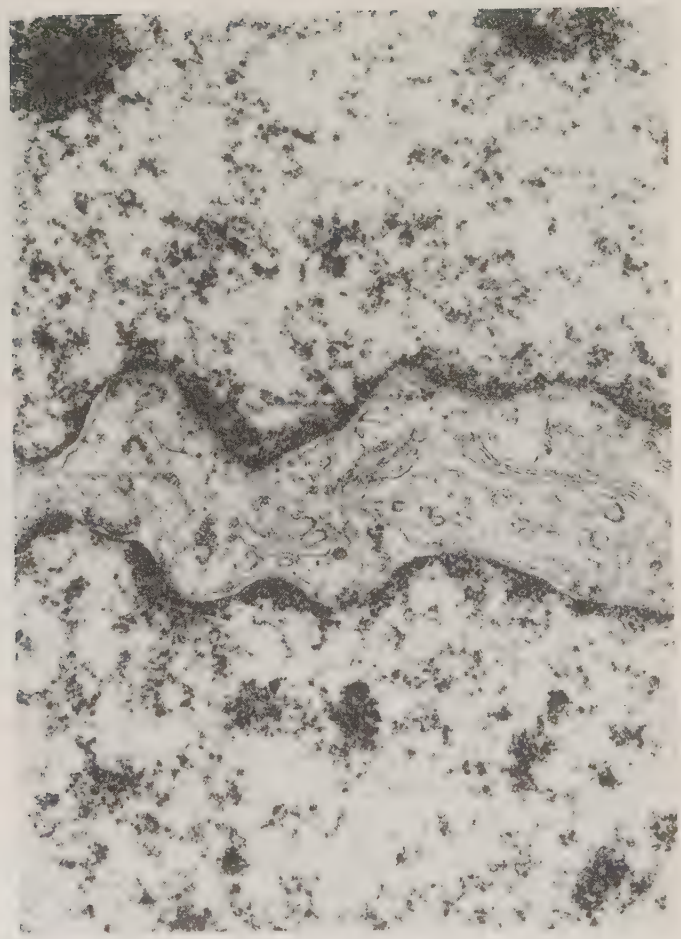


Abb. 38 b : Ausschnitt aus Abb. 38 a:
Vergr. 44 800 x

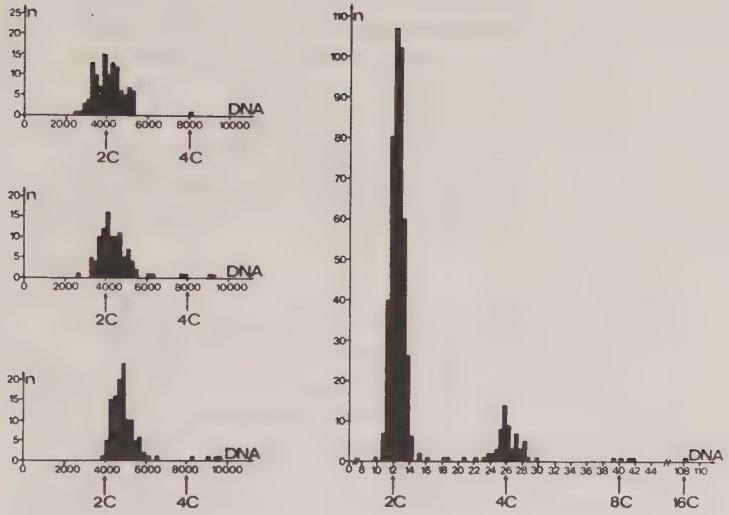


Abb 39 : DNA- Gehalt von 9 und 30 Tage alten Tieren (linke Diagramme) und von 8 Monate alten Tieren (rechtes Diagramm).

3.2. DNA-Synthese und Mitosen nach experimentell erzeugter Linksherzhypertrophie

Die absoluten Herzgewichte nach Erzeugung einer künstlichen Linksherzhypertrophie liegen deutlich über denen von Normalherzen gleichaltriger Tiere (Abb. 40). Die durchschnittliche, unmittelbar nach dem Banding gemessene Drucksteigerung im linken Ventrikel beträgt 33 mmHg. Nach Ablauf der unterschiedlich langen Linksherzbelastung haben alle Herzen eine konzentrische Hypertrophie der linken Herzkammerwand bei enger Kammerlichtung entwickelt.

3.2.1. Mitosen

Im linken Ventrikel, Septum und rechten Ventrikel können in 5 - 100 Tage lang belasteten Herzen Mitosefiguren beobachtet werden. Diese zeigen ähnlich wie die an älteren Normalherzen gefundenen Mitosen unterschiedlich stark verklumpte Konfigurationen. Wiederum scheinen die Pro-, bzw. die Prometaphasen und Anaphasen zu dominieren.

3.2.2. (METHYL-H_3) THYMIDINE-Einbau in Ventrikeln und Septum

Alle Ventrikelanteile synthetisieren schwach DNA während der unterschiedlich lange andauernden Druckbelastung des linken Ventrikels (Abb. 41, 42). Einzige Ausnahme bilden hierbei der rechte Ventrikel nach 5 Tagen und der linke Ventrikel nach 20 Tagen Linksherzbelastung, weil hier zum Zeitpunkt der Untersuchung keine DNA-Synthesen gefunden werden. Die größte Streuung weist das nur 5 Tage lang belastete Herz auf (Abb. 42), während nach 10 Tagen Linksherzbelastung insgesamt die höchste DNA-Syntheserate gefunden wird.

auer der inksherz- elastung	Systol. Druck vor Aortenbanding in mmHg		Systol. Druck nach Aortenbanding in mmHg		Systol. Druck zur Zeit d. radioaktiven Markierung in mmHg	
	Aorta	Ventrikel	Aorta	Ventrikel	Aorta	Ventrikel
Tage	70	70	75	110	105	150
0 Tage	100	95	95	115	120	145
0 Tage	85	85	90	135	115	155
0 Tage	90	90	95	120	115	140
00 Tage	80	85	85	110	110	145

ab. 40 : Systolische Drucke in Aorta und linkem Ventrikel vor und unmittelbar nach künstlicher Linksherzbelastung, sowie nach unterschiedlich langer Dauer.

Dauer der Linksherzbelastung					
	5 Tage	10 Tage	20 Tage	50 Tage	100 Tage
3-H-Index Linker Ventrikel (%)	0,35	0,45	0	0,075	0,25
3-H-Index Septum (%)	0,1	0,35	0,1	0,1	0,25
3-H-Index Rechter Ventrikel (%)	0	0,55	0,05	0,075	0,05

Abb. 41 : Markierungsindices nach 5 - 100-tägiger Linksherzbelastung in den einzelnen Herzabschnitten.

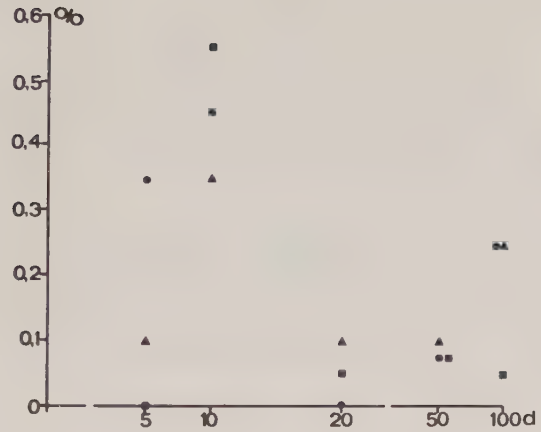


Abb. 42 : Markierungsindex bei unterschiedlich langer Linksherzbelastung.

●——● : LV
▲——▲ : S
■——■ : RV

3.2.3. Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopisch unterliegen die vermehrten Mitochondrien in unseren hypertrophierten Herzen ebenso wie in vielen Untersuchungen anderer Autoren den auffälligsten Veränderungen. Mit nur wenigen Ausnahmen zeigen sie zum Teil stark degenerative Veränderungen in Form der schon in Normalherzen in geringerer Ausprägung beobachteten hydropischen Schwellung, aber auch Deformationen, die ebenso in volumenüberlasteten Rattenherzen in Erscheinung traten (HATT et al., 1979).
Vereinzelt imponieren Z-Streifen, wie sie im hypertrophierten rechten Ventrikel des Hundes mit kongestivem Herzfehler beobachtet wurden (BISHOP and COLE, 1969). An einigen Glanzstreifen fällt der Verlust ihrer diskreten Schlängelung zugunsten einer betonten Fältelung auf.

4. Diskussion

Die normale Entwicklung des menschlichen Herzens schließt die Polyploidisierung von DNA-Gehalt der Myokardzellkerne ein (SANDRITTER and SCOMAZZONI, 1964; PFITZER, 1971 a; PFITZER and SCHULTE, 1972). Dieser Prozeß vollzieht sich in der zweiten Hälfte der ersten Lebensdekade (ADLER und HUECK, 1971; PFITZER, 1971 a), in der auch eine Zunahme der zweikernigen Zellen beobachtet werden kann (SCHNEIDER and PFITZER, 1973). Die Befunde von Säugetierherzen sind abhängig von der untersuchten Spezies. So zeigen DNA-Messungen an den Herzen von Mäusen (PETERSEN und BASERGA, 1965), Ratten (MIRAKJAN und RUMYANTSEV, 1968; PFITZER und KUHN, 1970), Truthühnern (PFITZER, 1971 b) und Rindern (ADLER und BECKHOVE, 1971), daß bei diesen Tieren keine Polyploidisierung erfolgt.

Erst die Untersuchung des Herzmuskels des Schweines, von dem seit den Beobachtungen von SOLGER (1891 a, b, 1900) und WERNER (1910) bekannt ist, daß er sogar bis zu 32 Kerne enthaltende Kernreihen bildet, zeigt ähnliches Polyploidieverhalten wie beim Menschen. Die Zunahme der diploiden Zellkerne studierten GRÄBNER und PFITZER (1974) an isolierten Herzmuskelzellen des Schweines. Hierbei beweist die sprunghafte Zunahme von 4-kernigen Zellen in 18-tägigen Ferkeln um 36 % bei 30 Tage alten Ferkeln die in zahlreichen Zellen postnatal ablaufende DNA-Synthese und Kernteilung.
Schon 1891 fand SOLGER Mitosen im Herzmuskel des Schweines, die 1900 illustriert wurden. Lediglich in den Herzen mehrerer anderer Tierarten konnten jedoch Mitosen nachgewiesen und dokumentiert werden (RUMYANTSEV, 1964; KLINGE, 1967, 1970; KLINGE und SIEPMANN, 1970; SASAKI et al., 1970).

Für diesen komplizierten Kernteilungsmechanismus im Herzmuskel des Schweines hingegen wurden zunächst nur indirekte Beweise gefunden (PFITZER, 1971 a).

Tatsächlich beweisen unsere, sowie andere Beobachtungen die postnatale DNA-Synthese und Mitosen als Voraussetzung für die Bildung von polyploiden Zellkernen und die Bildung von Kernreihen (ZAK, 1973). Frühere gegenteilige Hypothesen zur Kernreihenbildung im Myokard durch amitotischen Mechanismus sind als historische Mißinterpretation zu betrachten (PFITZER, 1980).
Es bestehen nach unseren Beobachtungen bezüglich der DNA-Synthese und Mitosen nicht nur mit zunehmendem Alter abnehmende Tendenzen, sondern auch innerhalb eines Wurfes und im Vergleich mehrerer Tierchargen individuell zum Teil große Unterschiede. Diese sind freilich ausgeprägter in Bezug auf die DNA-Synthese. Gründe hierfür sind in nie ganz identisch untersuchten Bezirken und deren topographischen Beziehung zur arteriellen Vascularisation, sowie unterschiedlicher mechanischer Beanspruchung, zu suchen. Neben den beschriebenen Abweichungen der Messungen zwischen basisnaher und apexnaher Ventrikelregion ließen sich sicherlich auch Differenzen zwischen relativ benachbarten Arealen ermitteln. In Bezug auf die stärkeren Schwankungen der Markierungsindices wäre außerdem eine höhere Empfindlichkeit der DNA-Synthese als der aufwendigen mitotischen Zellteilung bei der Anpassung an den momentanen Bedarf denkbar.

Die teilweise starken Schwankungen der Markierungsindices zweier gleichaltriger Tiere wird zudem weniger vom Alter als vom Herzgewicht abhängig sein,

so wie dies für das Auftreten von mehrkernigen Zellen im menschlichen Myokard (SCHNEIDER und PFITZER, 1973) und dem Myokard von Ratten (KORECKY et al., 1979) nachgewiesen wurde.
Auch in den Herzmuskeln von Mäusen wurden zum Teil erhebliche Schwankungen registriert (BRODSKY et al., 1980). Der Markierungsindex erreicht hier sogar Schwankungen von 5 - 14 % und der Mitoseindex von 0,1 - 1,4 %. Abgesehen davon, daß die Markierungen in den Herzen unserer Schweine insgesamt niedriger liegen, gleichen sich die Ergebnisse insbesondere auf das Mitoseverhalten bezogen.
Tageszeitliche Schwankungen der Mitoserate, wie sie für Schilddrüsenfollikelzellen von Ratten herausgefunden wurden (REDMOND und TUFFERY, 1979), können in unseren Versuchen ausgeschlossen werden: Zum einen begannen alle Versuche morgens zur selben Zeit und zum anderen erschiene es fragwürdig, von endokrinen Organen mit circadianer Rhythmik Rückschlüsse auf das Myokard zu ziehen.
Das technische Gelingen des Mitosenachweises ist auf die schon früh beschriebene körperwarme Fixierung des Herzens zurückzuführen (SOLGER, 1891 a; HOYER, 1899). Durch die HANKS'sche Lösungsvorbehandlung der Myokardproben werden ähnliche Bedingungen geschaffen, wie bei der sonst vielfach üblichen Untersuchung von Schlachthofmaterial, einige Stunden nach dem Herztod der Tiere. Das heißt, daß je nach Mitosestadium die Mitosen nach dem Tod des Tieres zum Abschluß gelangen oder verkümmern und nicht immer eindeutig als solche erkennbar sind.
In unseren Untersuchungen hebt sich, bedingt durch ein insgesamt niedrigeres Körpergewicht, die erste Versuchsreihe dadurch ab, daß bei durchschnittlich etwas

niedrigerer DNA - Synthese deutlich mehr Mitosen auftreten. Diese Tatsache spiegelt postnatal einen gewissen intrauterin versäumten Nachholbedarf wieder. Mit zunehmendem Alter verlagert sich das Verhältnis von markierten Zellen zu mitotischen Zellen stärker zugunsten der DNA - synthtisierenden Zellen. Das bedeutet zwar zunächst, daß die indirekte Zellteilungsfähigkeit schneller gebremst wird, dieser Trend jedoch nicht zuletzt durch erneuten Anstieg der DNA - Synthese zwischen dem 20. und 25. Tag in den ersten beiden Versuchen und zwischen dem 25. und 30. Tag im dritten Versuch mitbedingt wird. Diese Beobachtungen decken sich mit Untersuchungen an Leberzellen der Ratte, allerdings erfolgt hierbei der erneute DNA - Syntheseanstieg erst zwischen der 104. und 156. Woche, wobei von einer insgesamt höheren Interphase- und Mitoseaktivität ausgegangen werden muß (POST und HOFFMANN, 1964).

Der Markierungsindex des rechten Ventrikels liegt nach der Geburt unter dem des linken Ventrikels und Septums. Die höhere Druckbelastung im großen Kreislauf dürfte hierfür mitverantwortlich sein. In der Tat entspricht die von uns beobachtete vergleichbar höhere DNA - Synthese im linken Ventrikel sowohl der Häufigkeit von mehrkernigen Zellen in Schweineherzen (GRÄBNER und PFITZER, 1974), als auch der Verteilung der Polyploidieklassen im menschlichen Herzen (FISCHER et al., 1970; PFITZER, 1971 a). Ebenso steigt die Zellzahl und in den meisten Fällen auch der Doppelkernanteil nach der Geburt im linken Ventrikel des menschlichen Herzens stärker an als im rechten Ventrikel (HORT, 1953; STOLZE, 1976). Selbst noch in dem Zeitraum bis zu acht Monaten nach der Geburt

finden in den untersuchten Herzen erwachsener Schweine sowohl DNA-Synthesen als auch Mitosen statt. Hierbei zeigt sich keine eindeutige lineare oder wellenförmige Tendenz der Markierungsindices mit zunehmendem Alter, sondern die schon für die ersten Lebenswochen erwähnten individuellen Schwankungen, verstärkt durch die regionalen Differenzen.
Die Vermutung liegt nahe, daß auch im Myokard erwachsener Tiere kontinuierlich eine mehr oder weniger geringe DNA-Synthese abläuft.
Das Auftreten mehrkerniger Zellen und polyploider Zellkerne ist eine früh zunehmende Erscheinung. Während die mitotische Zellteilung zunehmend verlassen wird, nehmen diese Mechanismen nacheinander zu. Nicht unwahrscheinlich ist eine aus Platzgründen bis auf ein Minimum gehemmte Mitoseaktivität. Diese äußert sich zunächst in Hemmung der Cytokinese, mit dem Resultat der mehrkernigen Zellen, dann in Hemmung der mitotischen Karyokinese, zunächst sichtbar in Form der hantelförmigen Restitutionskerne bzw. Doppelkerne mit Chromatinbrücken und schließlich in der Bildung polyploider Zellkerne. Die über Chromatinbrücken verbundenen Kerne können jedoch ebenso von fusionierenden Telophasefiguren zweier benachbarter Mitosen stammen (PFITZER, 1971 a). Diese Hemmungsmechanismen wurden jüngst durch zunehmendes Auftreten von mehrkernigen Zellen und 4c-Kernen als Folge von acytokinetischen Telophasen und abortiven Mitosen für den Herzmuskel von Mäusen postuliert (BRODSKY et al., 1980).
Die als kurze Phasen bekannten Metaphase und Anaphase gehören auch im Herzmuskel des Schweines zu den selten beobachteten Phasen. Die Prophase gehört zu den häufigsten Phasen, wobei ihr Anteil nach 4 Wochen sogar noch ansteigt. Die von uns postulierten Hemmungsmechanismen scheinen gerade in diesem Mitosestadium

wirksam zu werden (KLINGE, 1970). Tatsächlich unterliegt die Prophase in den 4 postnatalen Wochen den ausgeprägtesten Schwankungen, was sich besonders im linken Ventrikel zeigt. So fanden sich auch in den postnatalen Herzen von Ratten bei zunehmend abortiven Mitosen hauptsächlich Prophasestörungen (KLINGE, 1971). Frühzeitig beginnende Telophasestörungen werden gleichzeitig für das Auftreten von Doppelkernen verantwortlich gemacht.
Vernachlässigte man die genannten Hemmungsmechanismen der Mitose bei einer angenommenen Mitosedauer von einer Stunde, ließe sich bei einem durchschnittlich beobachteten Mitoseindex von 0,62 % in den ersten Lebenswochen eine erhebliche Vermehrung der Zellzahl von 15,3 % pro Tag errechnen.
Die elektronenmikroskopischen Befunde in Form der sogenannten "paired cisternae" (ZELIGS und WOLLMANN, 1979) sprechen nicht nur wegen der Ähnlichkeit mit Kernmembranbruchstücken für Reste der Kernmembran, sondern mehr noch ihre direkte Verbindung mit dem chromosomalen Material in einigen Prophasen. Diese lamellären Strukturen persistieren im Myokard des Schweines bis in die Anaphase, wobei ihre Bedeutung zur Zeit noch unklar ist.
Nach erfolgter Kernteilung kann man selbst schon an einem 11 Tage alten Tier als weiteres Zeichen von möglichen Synchronisationsstörungen Flemming - Körper, oder auch Zwischenkörper genannt, beobachten. Nach Beobachtungen an HeLA - Zellen verschwand dieser zur Zeit der Kernmembranrekonstruktion in der Telophase (ROBBINS and GONATAS, 1964). Im Myokard unserer Versuchstiere existierte er noch neben vollständig rekonstruierten Kernmembranen zweier Arbeitskerne.
Das eigentliche Ziel der Hypertrophieversuche war, das

Verhalten der Kernteilungsstörungen, sowie der DNA-Synthese bei rechteckigem Druckanstieg im linken Ventrikel zu beobachten. Überraschenderweise lassen sich die gemessenen Werte nicht im Sinne einer Anpassung an die erhöhte Leistung interpretieren. Vielmehr zeigen DNA-Synthese und Mitosen ein mit den 2-8 Monate alten Herzen vergleichbares Bild. Ein in den ersten Stunden nach Drucksteigerung im linken Ventrikel eventueller kurzfristiger DNA-Syntheseanstieg ist nach unseren Untersuchungen jedoch nicht auszuschließen.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurden die DNA - Synthese und das Vorkommen von Mitosen im Herzmuskel von 28 Göttinger Miniaturschweinen.

23 Tiere im Alter zwischen 9 Tagen und 8 Monaten blieben ohne Vorbehandlung. Bei 5 Tieren zwischen 5 und 12 Monaten wurde künstlich eine Linksherzhypertrophie durch intrathorakales Banding der Aorta ascendens erzeugt.

Der Nachweis der DNA - Synthese erfolgte durch Tritium - Thymidin mittels Autoradiographie. Die Mitosen von Myokardzellen wurden licht- und elektronenmiskroskopisch nachgewiesen.

In den ersten vier Wochen nach der Geburt fielen die Markierungsindices im basisnahen Myokard von durchschnittlich 3,7 ± 1,6 % auf 1,9 ± 0,6 % ab. Dabei bestehen erhebliche individuelle Schwankungen. Darüber hinaus ließen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Herzabschnitten beobachten. Der linke Ventrikel synthtisiert mit 2,6 ± 1,7 % etwas mehr DNA als das Septum mit 2,5 ± 1,8 %. Der rechte Ventrikel unterscheidet sich mit 1,9 ± 1,3 % geringfügig deutlicher vom linken Ventrikel ($p < 0,15$). In dem Zeitraum von 2 - 8 Monaten nach der Geburt fand jeweils in wenigstens einem der untersuchten Herzabschnitte, linker Ventrikel, Septum und rechter Ventrikel, eine schwache DNA - Synthese statt. Von 24 Stichproben ergaben 11 keine Markierung, 12 Markierungsindices zwischen 0,1 und 0,25 %. Der höchste Wert betrug 0,38 %.

In den hypertrophierten Herzen war eine leicht erhöhte DNA - Synthese nachweisbar. Das Maximum mit einem Markierungsindex von 0,45 ± 0,08 % lag nach 10 Tagen Linksherzbelastung vor.

Mitosen wurden in allen Stadien gefunden, wobei Pro- und Telophase am häufigsten beobachtet wurden. Die Mitoseindices in den ersten Lebenswochen zeigen gleichfalls individuelle Schwankungen. Der durchschnittliche Mitoseindex des basisnahen Myokards betrug am zehnten postnatalen Tag 1,0 ± 0,7 % und am dreißigsten Tag 0,2 ± 0,1 %. Die höchste Mitoserate von 2,75 % wurde im rechten Ventrikel eines 11 Tage alten Tieres ermittelt.

Die Mitoseindices lagen im Septum mit 0,7 ± 0,6 % geringfügig höher als im rechten Ventrikel mit 0,6 ± 0,6 % und links mit 0,5 ± 0,3 %.

Während der ersten 4 Lebenswochen war eine Zunahme der Prophasen von 33 % am zehnten Tag auf 38 % am dreißigsten Tag und ein Anstieg der Anaphasen von 11,42 % auf 28,4 % zu beobachten.

Als Ursache für die Bildung von Kernreihen nahm im ersten Lebensmonat die Zahl der zwei synchrone Mitosefiguren enthaltenden Zellen von 7,5 % auf 32,5 % zu.

Licht- und elektronenmikroskopisch imponierten mehrere Hinweise auf eine schrittweise Hemmung und Dissoziation der Zell- und Kernteilung. Diese bestanden in unterbleibender Plasmateilung, Persistenz des Zwischenkörpers, Chromatinbrücken zwischen Myokardkernen einer Zelle, sogenannten "paired cisternae", als möglichen persistierenden Resten der Kernmembran und in einer Zunahme verklumpter Mitosen.

6. Literaturverzeichnis

Adler, C.P.; Beckhove, P.:
Postmortale DNS - Veränderungen im Herzmuskel.
Beitr. Path. 142, 306 - 320 (1971)

Adler, C.P.; Hueck, C.:
Der DNS - Gehalt im wachsenden Menschenherzen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 55, 463 - 464 (1971)

Bishop, S.P. and Cole.:
Ultrastructural changes in the canine myocardium with right ventricular hypertrophy and congestive heart failure.
Lab. Invest. 20, No. 3, 219 - 29 (1969)

Dhom, G. u. E. Stöcker:
Die DNS - Synthese im Hypophysenvorderlappen der Ratte bei funktioneller Belastung.
11. Sympos. Dtsch. Ges. Endokrin., Düsseldorf, S. 298 - 302. Berlin - Göttingen - Heidelberg - New York: Springer 1964 a

Dhom, G. u. E. Stöcker:
Autoradiographische Studien über die DNS - Synthese im Hypophysenvorderlappen der Ratte.
Experientia (Basel) 20, 384 (1964 b)

Fischer, B; Schlüter, G.; Adler, C.P.; Sandritter, W.:
Zytophotometrische DNS, Histon- und Nichthistonprotein - Bestimmungen an Zellkernen von menschlichen Herzen.
Beitr. path. Anat. 141, 238 - 260 (1970)

Gräbner, W. and Pfitzer, P.:
Number of nuclei in isolated myocardial cells of pigs.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 15, 279 - 294 (1974)

Hatt, P.-Y.; Rakusan, K.; Gastineau, P. and Laplace, M.:
Morphometry and ultrastructure of heart hypertrophy induces by chronic volume overload. (Aorto - caval fistula in the rat)
Y. Mol. Cell Cardiol. 1979 Oct.; 11 (10): 989 - 98

Hort, W.:
Quantitative histologische Untersuchungen an wachsenden Herzen.
Virchows Arch. 323, 223 - 242 (1953)

Hoyer, H.:
Über die Struktur und Kernteilung der Herzmuskelzellen.
Bull. int. Acad. Cracovie, Cl. Med. 487 - 490 (1899)

Klinge, O.:
Proliferations- und Regenerationsvorgänge am Myokard.
Lichtmikroskopische und autoradiographische Untersuchungen am unversehrten und infarzierten Herzmuskel erwachsener Ratten.
Z. Zellforsch. 80, 488 - 517 (1967)

Klinge, O.:
Karyokinese und Kernmuster im Herzmuskel wachsender Ratten.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 6, 208 - 219 (1970)

Klinge, O. und Siepmann, H.:
Zur Entwicklung des Kernmusters im Herzmuskel wachsender Ratten.
Die Naturwissenschaften 57, 359 - 360 (1970)

Klinge, O.:
Das Kernmuster im postnatalen Rattenherzen als Funktion der mitotischen Aktivität.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 458 - 464 (1971)

Korecky, B. et al.:
Number of nuclei in mammalian cardiac myocytes.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1979 Oct; 57 (10):
1122 - 1129

Kreidler, J.:
DNA - Gehalt und Proliferationskinetik der Carcinome des Kiefer- und Gesichtsbereiches. Impulscytophotometrische Untersuchungen im Hinblick auf die cytostatische Behandlung.
1976 Düsseldorf, Univ. Med. Fak., Habil.-Schr. v. 1978

Mirakjan, V.O.; Rumyantsev, P.P.:
Synthesis in postnatal histogenesis of myocard and under its infarction hypertrophy and regeneration. (Cytophotometric and radioautographic studies.)
Akademie der Wissenschaften UdSSR, Verlag "Die Wissenschaft" Leningrader Abt. 10, 964 - 980 (1968)

Petersen, R.O.; Baserga, R.:
Nucleic acid and protein synthesis in cardial muscle of growing and adult mice.
Exp. Cell Res. 40, 340 - 352 (1965)

Pfitzer, P. and Kuhn, H.:
DNS - Gehalt und DNS - Synthese in den Zellkernen normaler und hypertrophierter Rattenherzen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 54, 673 (1970)

Pfitzer, P.:
Nuclear DNA Content in Human Myocardial Cells.
Curr. Top. Path. 54, 125 - 168 (1971 a)

Pfitzer, P.:
Polyploide Zellkerne im Herzmuskel des Schweines.
Virchows Arch. Abt. B 9, 180 - 186 (1971 b)

Pfitzer, P.; Schulte, H.D.:
The nuclear DNA content of myocardial cells of monkeys as a model for polyploidization in the human heart.
Med. Primatology Proc. 3rd conf. exp. med. surg. primates, part I, p. 379 - 389. Basel: Karger 1972

Pfitzer, P.:
Amitosis: a Historical Misinterpretation?
Path. Res. Pract. 167, 292 - 300 (1980)

Post, J. and Hoffmann, J.:
Changes in the replication times and patterns of the liver cell during life of the rat.
Exp. Cell. Res. 36, 111 - 123 (1964)

Redmond, O. und Tuffery, A.R.:
Mitotic rate of thyroid follicular cells in untreated and goitrogen - treated rats: variation with time of day.
J. Anat. (1979), 129, 4, pp. 731 - 741

Robbins, E. and Gonatas, N.K.:
The ultrastructure of a mammalian cell during the mitotic cycle.
J. Cell Biol., 21, 429 - 463 (1964)

Rumyantsev, P.P.:
Autoradiographic study of DNA synthesis and nucleus division in cardiac muscle during embryonic and postnatal histogenesis.
Arkh. Anat. Gistol. Embriol. 47, 59 - 65 (1964);
zit. nach: Ber. wiss. Biol. 257, 14 (1966)

Sandritter, W. and Scomazzoni, G.:
Desoxyribonucleic acid content (Feulgen photometry) and dry weight (interference microscopy) of normal and hypertrophical heart muscle fibres.
Nature 202, 100 - 101 (1964)

Sasaki,R.; Morishita, T. and Yamagata, S.:
A Method for Determining Desoxyribonucleic Acid Synthetic Time and Mitotic Time of Heart Muscle by Autoradiographic Technique.
Tohoku J. exp. Med. 100, 15 - 21 (1970)

Sasaki, R.; Morishita, T. and Yamagata, S.:
Autoradiographic Studies on Heart Muscle Cells in Normal Rats.
Tohoku J. exp. Med. 100, 1 - 13 (1970)

Schneider, R. and Pfitzer, P.:
Die Zahl der Kerne in isolierten Zellen des menschlichen Myokards.
Virchows Arch. B Zellpath., 12, 238 - 258 (1973)

Schultze, B. and Oehlert, W.:
Autoradiographic investigation of incorporation of H_3-thymidine into cells of the rat and mouse.
Science 131, 737 - 738 (1960)

Schultze, B.:
Ortholgie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm. Handbuch der allgemeinen Pathologie.
Springer Verlag, 1967. 2. Bd., 5. Teil

Solger, B.:
- Über Kernreihen im Myokard
  Mitt. naturw. Ver. Neupommern-Rügen 23, 85 - 94 (1891 a)
- Kernreihen im Myokard.
  Münch. med. Wschr. 50, 870 (1891 b)
- Zur Kenntnis und Beurteilung der Kernreihen im Myokard.
  Anat. Anz. 18, 115 - 121 (1900)

Stöcker, E. und Altmann, H.W.:
Die DNS - Synthese in Leberparenchymzellen und Gallengangsepithelien von normalen und Thioacetamid behandelten Ratten.
Naturwissenschaften 51. 15 (1964)

Stolze, H.:
Polyploidisierung, Zellzahl und Zellvolumen in wachsenden und mißgebildeten menschlichen Herzen.
Inauguraldissertation, Freiburg 1976.

Werner, M.:
Besteht die Herzmuskulatur der Säugetiere aus allseits scharf begrenzten Zellen oder nicht ?
Arch. mikr. Anat. 75, 101 - 148 (1910)

Zak, R., Dowell, T.; Martin, A.F., et al.:
Protein synthesis in work-overloaded myocardium.
In, Heart Overloading (Hatt, PS, ed.)
Paris, INSERM, 1972, p. 283 - 295

Zak, R.:
Cell proliferation during cardiac growth.
The Amer. Jour. of Cardiology, Vol. 31, 211 - 219 (1973)

Zeligs, J.D. and Wollmann, S.H.:
Mitosis in Rat Thyroid Epithelial Cells in Vivo.
J. Ultrastruct. Res. 66, 53 - 77 (1979)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung bei der Erarbeitung.

An dieser Stelle sei auch den Herren Professoren Prof. Dr. G. Arnold und Prof. Dr. H.D. Schulte für ihre Hilfe bei der Durchführung der Tierversuche, sowie den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts für ihre Hilfsbereitschaft herzlich gedankt.

L e b e n s l a u f

Am 11.11.1954 wurde ich als Sohn des Standesbeamten Wilhelm Langes und seiner Ehefrau Helga Langes, geb. Schick, in Dortmund geboren.

Von 1961 - 1965 besuchte ich die Katholische Volksschule in Dortmund - Aplerbeck. Im Anschluß daran erfolgte die Einschulung in das Humboldt - Gymnasium in Dortmund, an dem ich 1973 die allgemeine Hochschulreife erlangte.

Meinen Grundwehrdienst leistete ich von 1973 - 1974 im Sanitätsdienst der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1974 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ruhr - Universität Bochum auf und wechselte im Wintersemester 1975/76 an die Westfälische Wilhelms - Universität Münster. An der Universität Düsseldorf setzte ich das Studium im Sommersemester 1976 fort. Nach dem Wintersemester 1976/77 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, nach dem Wintersemester 1977/78 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und nach dem Wintersemester 1979/80 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Das Wahlfach des Praktischen Jahres verbrachte ich von Dezember 1980 - März 1981 im Department of Anesthesiology an der Cornell University, Medical College, New York.
Die Ärztliche Prüfung legte ich in Düsseldorf zum Ende des Wintersemesters 1980/81 ab.

Seit dem 1.7.1981 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf tätig.